

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin
Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. Jochen Gensichen

Leitliniengerechte Bluthochdrucktherapie in der Hausarztpraxis mittels Fix-Kombination oder Stufentherapie? Eine Analyse bezüglich Nebenwirkungen, Verträglichkeit, Compliance und Verordnungsverhalten.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
Florian Peter Niederbuchner
aus
Traunstein 2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg Schelling

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Helmut Schiffel

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christian Leistner

Dekan: Prof. Dr. dent. med. Reinhard
Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Bluthochdruck – eine Volkskrankheit, deren Folgen und Kosten	1
1.2 Diagnose und Grenzwerte	2
1.3 Sekundäre Ursachen und resistente Hypertonie	5
1.4 Die Therapie – Single Pill oder freie Kombination?	7
2. Fragestellung und Hypothesen	12
3. Methoden	13
3.1 Studiendesign.....	13
3.2 Messinstrumente / Fragebögen	13
3.3 Statistische Auswertung	15
3.4 Ethik und Datenschutz	16
4. Ergebnisse.....	17
4.1 Compliance und Adhärenz	19
4.2 First-Line Therapie und deren Compliance	24
4.3 Verordnungsverhalten	25
5. Diskussion	27
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	27
5.2 Bedeutung der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur.....	27
5.3 Stärken und Schwächen der Arbeit	34
5.4 Schlussfolgerung.....	35
6. Zusammenfassung	37
7. Literatur	42
8. Abbildungsverzeichnis.....	45
9. Tabellenverzeichnis.....	45
10. Anhänge.....	46
10.1 Fragebogen.....	46
10.2 Ethikvotum	54
10.3 Eidesstattliche Versicherung	55
11. Danksagung	55

Für meine Familie

1. Einleitung

Die Diagnose und Therapie der arteriellen Hypertonie ist ein breit gefächertes Feld mit vielen neuen Ansätzen, gerade was die Behandlungsmöglichkeiten und Strategien betrifft. Als zum Beispiel 2015 die Ergebnisse der Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden, kam es zu Diskussionen über neue, tiefere Blutdruckziele als bisher in den Leitlinien angegeben(20). Ein diskutierter Ansatz ist die Therapie mit fest kombinierten Medikamenten in einer Tablette (44).

Gegenstand dieser Arbeit war den Einsatz sogenannter „Single-Pills“ im speziellen Setting der Hausarztpraxis. Single Pills bestehen aus zwei oder mehr antihypertensiven Wirkstoffen, die in Form einer einzigen Tablette kombiniert werden.

Im Vorfeld erfolgte durch niedergelassene Hausärzte eine leitliniengerechte Fixkombinationstherapie in Form von „Single-Pills“ oder eine stufenweise Monotherapie. Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden Daten hinsichtlich Nebenwirkungen, Verträglichkeit, Compliance, Adhärenz und dem Verordnungsverhalten im Hinblick auf die Frage, ob Single-Pill Kombinationen bei der Neueinstellung der Therapie einer arteriellen Hypertonie Anwendung finden sollten, analysiert.

1.1 Bluthochdruck – eine Volkskrankheit, deren Folgen und Kosten

Arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit. Obwohl unterschiedliche Daten bezüglich der Prävalenz vorliegen, werden im allgemeinen Werte zwischen 30-45% bezogen auf die Allgemeinbevölkerung in Europa angegeben, wobei ein massiver Anstieg im Alter zu beobachten ist (29). Bei einer Bevölkerungszahl von 743 Millionen Menschen in Europa im Jahre 2015, leiden demnach etwa zwischen 220 und 330 Millionen Menschen an zu hohem Blutdruck. Das entspricht in etwa der Gesamtbevölkerungszahl der USA.

Die Langzeitfolgen eines erhöhten Blutdrucks sind dabei ebenso weitreichend wie umfassend erforscht. Die am häufigsten beobachtete Langzeitfolge ist die linksventrikuläre Hypertrophie, welche mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte und plötzlichem Herztod

einhergeht (46). Die arterielle Hypertonie bedingt, bei längerem Bestehen, weiterhin eine hypertensive Nephrosklerose und schließlich ein chronisches Nierenversagen. (23) Für ischämische Schlaganfälle und intrazerebrale Blutungen gilt die arterielle Hypertonie sogar als wichtigster Risikofaktor. So konnte gezeigt werden, dass eine effektive antihypertensive Therapie das relative Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um 42% senkt (42).

Auf Deutschland bezogen erleiden jährlich mehr als 200.000 Menschen einen Schlaganfall, von denen etwa 90.000 versterben. Viele der Überlebenden müssen jedoch lebenslang die Folgen dieses Ereignisses tragen, während die Gesellschaft für die Kosten aufkommen muss. Die deutsche Hochdruckliga schätzt die jährlichen Folgekosten allein des Schlaganfalls für das Gesundheitssystem auf etwa drei Milliarden Euro. (45)

Wie bereits erläutert, ist die arterielle Hypertonie auch ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Hierzu weist das statistische Bundesamt Herz-Kreislauf-Erkrankungen, im Jahre 2008, als größten Kostenfaktor mit 37 Milliarden Euro aus (12). Im gesamten Jahr 2015 lassen sich 39% aller Todesfälle auf eine Herz-Kreislauferkrankung, 5,5% spezifisch auf einen Myokardinfarkt, zurückführen (11). Sie sind damit, noch mit einigem Abstand vor allen malignen Erkrankungen, die häufigste Todesursache in Deutschland. Deshalb ist die effektive Einstellung des Bluthochdrucks nicht nur für jeden Einzelnen wichtig, sondern hat auch einen wesentlichen finanziellen Aspekt für die Gesellschaft.

1.2 Diagnose und Grenzwerte

Da es sich bei der arteriellen Hypertonie um eine chronische, sich häufig schleichend entwickelnde Erkrankung handelt, obliegt die Detektion und weitere Therapie häufig dem Hausarzt. Im speziellen Setting der Praxis, wo Patienten oft wegen ganz anderer Beschwerden den Arzt aufsuchen, gehört deshalb eine Blutdruckmessung zum diagnostischen Standard. In den meisten Fällen merken die Patienten selbst nichts von ihrer Erkrankung. Häufige Kopfschmerzen, Ohrgeräusche oder Schwindel sollten den behandelnden Arzt jedoch hellhörig werden lassen.

Zur Diagnose der arteriellen Hypertonie können verschiedene Verfahren herangezogen werden. In der täglichen Praxis steht hier oft die routinemäßige Messung beim Hausarzt an erster Stelle. Die Leitlinien von 2013 empfehlen weiterhin

die Einzelmessung bei einem Arzt oder in einer Klinik als Goldstandard. Wobei aber die ambulante Blutdruckmessung und auch das Monitoring, in Form von eigenständigen Patientenmessungen und Langzeit-Blutdruckmessungen, an Bedeutung gewinnen. (29) Andere Studien empfehlen die 24-h-Blutdruckmessung als Standardverfahren, da sich hier ein maskierter Hypertonus leichter detektieren lässt. Als „maskiert“ werden Hypertoniker bezeichnet, die bei einer einmaligen Messung beim Arzt normale oder hochnormale Werte aufweisen, jedoch eigentlich unter zu hohem Blutdruckwerten leiden und einer antihypertensiven Therapie bedürfen. Außerdem lassen sich durch 24-h-Messungen oder Heimblutdruckmessungen, Patienten mit einem sogenannten „Weißkittelhypertonus“ leichter von „echten“ Hypertonikern abgrenzen. „Weißkittelhypertonus“ ist ein Ausdruck für zu hohe Blutdruckwerte, die durch Aufregung und die ungewohnte Umgebung der Arztpraxis zustande kommen. In der gewohnten Umgebung haben diese Patienten meist völlig normale Blutdruckwerte und müssen nicht therapiert werden. Einer der Vorteile einer 24h Blutdruckmessung ist, dass die Messungen außerhalb der Arztpraxis im Alltag des Patienten durchgeführt werden. Auf diese Art lassen sich eventuelle, durch Aufregung beim Arztbesuch bedingte, falsch hohe Blutdruckwerte detektieren. Eine Metaanalyse konnte belegen, dass der diagnostische Standard einer klinischen Messung ob im Krankenhaus oder der Arztpraxis zu einer signifikant überhöhten Diagnose der arteriellen Hypertonie führt (22). So leiden wohl etwa 20-25% der Patienten mit einer Hypertonie Grad I eigentlich an einem „Weißkittelhypertonus“ und sind zu Unrecht antihypertensiv therapiert (32). Ein weiterer Vorteil einer 24h Blutdruckmessung ist die Erhebung von nächtlichen Blutdruckwerten. Studien belegen, dass vor allem die nächtlichen Blutdruckwerte ein guter Prädiktor für das klinische Outcome, wie Endorganschäden oder kardiovaskuläre Ereignisse, des Patienten sind (6). Patienten, deren Blutdruckwerte über Nacht nicht um mehr als 10% gegenüber dem Tagesmittelwert fallen, werden als sogenannte „Non-dipper“ bezeichnet. Dies allein stellt bereits eine Indikation zur antihypertensiven Therapie dar. Gerade diese Patienten haben ein ausgeprägtes Risiko für hypertensive Langzeitschäden, wie O'Brien et al. bereits 1988 beobachteten. Demnach haben „Non-dipper“ ein 8-fach höheres Risiko einen Apoplex zu erleiden, als Patienten mit einem physiologischen, nächtlichen Blutdruckabfall. (34) Der Nachteil einer 24h Blutdruckmessung liegt an der häufig fehlenden Verfügbarkeit. Bei einer Prävalenz von 30-45% der arteriellen Hypertonie

ist eine durchgehende Überprüfung mittels 24h Messung nicht bei jedem Patienten praktikabel. (29)

Lediglich nach dem Auftreten einer hypertensiven Krise, also von Blutdruckwerten von $>180/110$ mmHg, kann direkt die Diagnose einer arteriellen Hypertonie gestellt werden (40). Ansonsten sollten stets mehrere Messungen oder am besten eine Langzeitmessung durchgeführt werden (29).

Ab wann ist aber nun die Diagnose arterielle Hypertonie zu stellen? Wo liegen die Grenzwerte? Gerade die Frage nach den Grenzwerten ist ein häufig diskutierter Punkt in der Medizin und einem stetigen Wandel unterworfen.

Die ESH (European society of hypertension) und ESC (European society of cardiology) Leitlinien teilen die Hypertonie, wie in Abbildung 1 zu sehen, in drei Grade ein. Allgemein beginnt die Diagnose arterielle Hypertonie ab Blutdruckwerten von $>140/90$ mmHg. Von Hypertonie Grad I spricht man bei Werten von systolisch zwischen 140-159 mmHg und diastolisch 90-99 mmHg. Für Grad II müssen die Werte systolisch zwischen 160-179 mmHg und diastolisch zwischen 100-109 mmHg liegen. Um Grad III handelt es sich ab Werten über 180/110 mmHg. (29) Unterhalb der Schwelle der Grad I Hypertonie, sprich bei systolischen Werten zwischen 130-139 mmHg und diastolischen von 85-89 mmHg, stuft man die Werte als hochnormal ein.

SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; BD = Blutdruck; RF = Risikofaktor;
OS = Organschädigung; CNI = chronische Niereninsuffizienz; KHK = koronare Herzkrankheit

Farbkodierung: grün = geringes Risiko; gelb = moderates Risiko; orange = hohes Risiko; rot = sehr hohes Risiko

Andere Risikofaktoren, asymptomatischer Organschaden oder Krankheit	<u>Hoch normal</u> SBD 130-139 mmHg oder DBD 85-89 mmHg	<u>Grad 1 HT</u> SBD 140-159 mmHg oder DBD 90-99 mmHg	<u>Grad 2 HT</u> SBD 160-179 mmHg oder DBD 100-109 mmHg	<u>Grad 3 HT</u> SBD \geq 180 mmHg oder DBD \geq 110 mmHg
Kein weiterer RF	• Keine BD Therapie	• Lebensstiländerung über mehrere Monate • Dann BD Therapie ergänzen mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung • Dann BD Therapie ergänzen mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung • Sofortige BD Therapie mit Ziel < 140/90
1–2 RF	• Lebensstiländerung • Keine BD Therapie	• Lebensstiländerung über mehrere Wochen • Dann BD Therapie ergänzen mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung über mehrere Monate • Dann BD Therapie ergänzen mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung • Sofortige BD Therapie mit Ziel < 140/90
\geq 3 RF	• Lebensstiländerung • Keine BD Therapie	• Lebensstiländerung über mehrere Wochen • Dann BD Therapie	• Lebensstiländerung über mehrere Monate • BD Therapie mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung • Sofortige BD Therapie mit Ziel < 140/90
OS, CNI Stadium 3 oder Diabetes	• Lebensstiländerung • Keine BD Therapie	• Lebensstiländerung • BD Therapie mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung über mehrere Monate • BD Therapie mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung • Sofortige BD Therapie mit Ziel < 140/90
Symptomatische KHK CNI Stadium \geq 4 oder Diabetes mit OS/RF	• Lebensstiländerung • Keine BD Therapie	• Lebensstiländerung • BD Therapie mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung über mehrere Monate • BD Therapie mit Ziel < 140/90	• Lebensstiländerung • Sofortige BD Therapie mit Ziel < 140/90

Abbildung 1: Einteilung der arteriellen Hypertonie und Bezug zu den Risikofaktoren. (29)

1.3 Sekundäre Ursachen und resistente Hypertonie

Bevor nun mit der Therapie begonnen werden kann, sollten sekundäre Ursachen als Auslöser der Hypertonie in Betracht gezogen werden. Grundsätzlich unterscheidet man in primäre und sekundäre Hypertonie. Für die primäre Hypertonie, früher auch essentielle Hypertonie genannt, kann kein organischer Auslöser gefunden werden. Anders verhält sich dies bei der sekundären Hypertonie. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal liegt darin, dass gerade die sekundäre Hypertonie häufig therapieresistent gegen Antihypertensiva ist. Studien konnten zeigen, dass in den USA 8,9% aller an Bluthochdruck leidenden Menschen an einer therapieresistenten Form leiden (36). Dies bedeutet, dass der Blutdruck unter hohen Dosierungen mindestens dreier Antihypertensiva, wobei eines davon ein Diuretikum ist, kaum in den Griff zu bekommen ist (16). Deshalb ist vor Therapiebeginn ein Screening auf

sekundäre Trigger Faktoren sinnvoll. Dieses Screening basiert grundsätzlich auf einfach durchzuführenden Maßnahmen wie einer genauen Anamneseerhebung, der körperlichen Untersuchung und routinemäßigen Laboruntersuchungen. In der körperlichen Untersuchung ist zum Beispiel auf Anzeichen eines Cushing-Syndroms oder auf abdominelle Strömungsgeräusche bei Nierenarterienstenose zu achten. Deutlich von der Norm abweichende Elektrolytwerte oder erhöhte Nierenretentionsparameter sollten ebenfalls Anlass zu weiteren Untersuchungen geben. (29)

Sekundäre Hypertonie kann viele Ursachen haben. Häufig handelt es sich um eine iatrogene Form. Bestimmte Medikamente, wie zum Beispiel Cyclosporin, Glucocorticoide, Antidepressiva und manche oralen Antikontrazeptiva können zu hypertensiven Blutdruckwerten führen. Auch NSAR (nicht steroidale Antirheumatika), haben einen negativen Effekt auf den Blutdruck und das kardiovaskuläre Risiko. Darüber hinaus kommen organische Ursachen, wie eine primäre Nierenerkrankung, Phäochromozytom, obstruktive Schlafapnoe, Cushing- und Conn-Syndrom in Frage.(2) Die Diagnosestellung der verschiedenen möglichen Ursachen sollten im Einzelfall an spezialisierten Zentren erfolgen. (29)

Tabelle 1: Formen der sekundären Hypertonie und deren mögliche zu Grunde liegenden Erkrankungen.

Formen der sekundären Hypertonie	Renale Hypertonie	Endokrine Hypertonie	Andere sekundäre Ursachen
Ursächliche Erkrankungen	Renoparenchymatöse Erkrankungen (Glomerulonephritis, diabetische Glomerulosklerose)	Primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus	Aortenisthmusstenose
		Phäochromozytom	Neurogen (z.B. bei Enzephalitis)
	Renovaskuläre Hypertonie (Nierenarterienstenose)	M. Cushing / Cushing-Syndrom	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitiden
		Adrenogenitales Syndrom, Akromegalie	Schlafapnoe-Syndrom
		Hyperthyreose	Iatrogen (medikamentös)

Das sogenannte Conn-Syndrom, oder auch primärer Hyperaldosteronismus, ist eine unterschätzte sekundäre Ursache für resistenten Hypertonus. Die Trias aus arterieller Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose in einer Blutgasanalyse sollte an einen primären Hyperaldosteronismus denken lassen. Während die WHO (World Health Organisation) Prävalenzwerte von 2% bei Grad I und 13% bei Grad III Hypertonus angibt, kam eine Studie an deutschen Patienten auf eine Detektionsrate von 11-30%. (38) Das gut behandelbare Conn-Syndrom ist somit eine häufigere Ursache für resistenten Hypertonus als bisher angenommen.

1.4 Die Therapie – Single Pill oder freie Kombination?

Ab wann sollte nun eine antihypertensive Therapie begonnen werden?

Eine Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse steigt, durch alle Altersgruppen hindurch, schon ab einem Wert von 115/75 mmHg (28). Der Zielblutdruck der aktuellen Leitlinien liegt, unabhängig vom Schweregrad der Hypertonie, bei Werten unter 140/90 mmHg. Demzufolge sollte bereits ab diesem Grenzwert eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden. Zunächst sollte diese in Form von lebensstilverändernden Maßnahmen, dann jedoch mittels blutdrucksenkenden Medikamenten erfolgen. Wie Abbildung 1 verdeutlicht, sollte Grad II und Grad III Hypertonus unmittelbar medikamentös behandelt werden. (51) Ebenso sollte mit Grad I Hypertonus verfahren werden, wenn das kardiovaskuläre Risiko aufgrund von vorhandenen Risikofaktoren erhöht ist (26). Bei älteren Patienten, d.h. über 80-jährigen, sollte eine antihypertensive Therapie erst bei systolischen Werten über 160 mmHg begonnen werden (51).

Abbildung 1 zeigt darüber hinaus, dass sowohl der Schweregrad der Hypertonie als auch die Anzahl und das Vorliegen spezifischer Risikofaktoren für den Beginn der Therapie in Betracht gezogen werden. Interessanterweise hat man herausgefunden, dass zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und über das 60. Lebensjahr hinaus, der systolische Wert der bessere Risikokoeffizient für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse als der diastolische Wert ist (18). Unter 50 Jahren verhält sich dies genau anders herum (43).

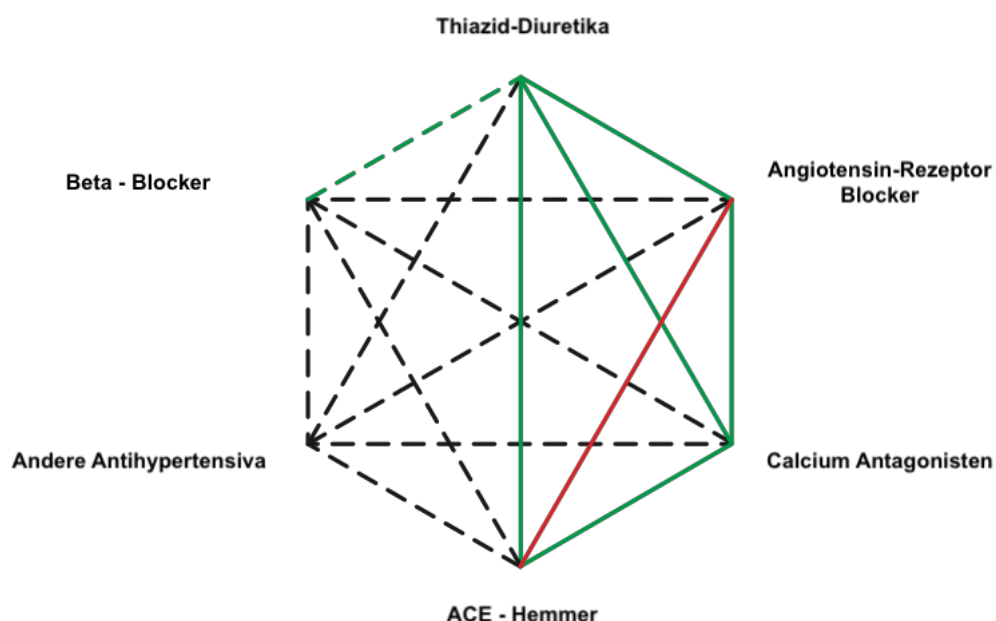
Daten der SPRINT (systolic blood pressure intervention trial) Studie zeigen, dass die Grenzwerte der bisherigen Therapie nochmals überdacht werden müssen.

Hier wurden Patienten mit Bluthochdruck der Standardtherapie mit einem Zielblutdruck <140 mmHg und einer intensivierten Therapie mit einem Zielblutdruck <120 mmHg unterzogen. Insgesamt lief die Studie an 9361 Patienten in 102 Kliniken über 3 Jahre zwischen 2010 und 2013. Das Follow-up wurde bereits nach 3,26 Jahren abgebrochen, nachdem sich ein signifikanter Vorteil der intensiv therapierten Gruppe abzeichnete. Das relative Risiko eines relevanten kardiovaskulären Ereignisses war 43% niedriger, wenn der Zielblutdruck <120 mmHg lag. 38,3% der intensiv therapierten Gruppe litt jedoch an ernstzunehmenden Nebenwirkungen. (20) Dennoch ist anzunehmen, dass sich die Grenzwerte für den Blutdruck in künftigen Leitlinien verschieben werden.

Für die Therapie des Bluthochdrucks stehen grundsätzlich fünf Medikamentenklassen zur Verfügung. Alle Antihypertensiva sind sowohl für den Therapiebeginn, wie auch für die Dauertherapie, zugelassen. Ebenso können sie als Monotherapie oder Kombinationstherapie verwendet werden. Abbildung 2 bildet die verwendeten Medikamentenklassen und die möglichen Kombinationen grafisch ab. Dabei handelt es sich um Diuretika, Angiotensin-Rezeptor Blocker, ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten und Beta-Blocker. (29)

Darüber hinaus stehen dem Arzt noch weitere Möglichkeiten zur Verfügung, wie zum Beispiel α -Rezeptorblocker und zentral wirksame Medikamente. Diese sollten nicht als First- oder Second-Line Therapie verwendet werden und bleiben den schwierig einzustellenden Patienten vorbehalten. Der α -Rezeptorblocker Doxazosin wurde beispielsweise in der ASCOT Studie erfolgreich als Drittlinientherapie verwendet (8). In Abbildung 2 sind diese unter „andere Antihypertensiva“ zusammengefasst.

Grün durchgezogene Linie: bevorzugte Kombination. Grün gestrichelte Linie: sinnvolle Kombination. Schwarze gestrichelte Linie: mögliche, aber weniger erprobte Kombination. Rote durchgezogene Linie: nicht empfohlene Kombination.



ACE = angiotensin-converting enzyme.

Abbildung 2: Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Medikamentenklassen. (29)

Aber mit welchem Medikament sollte nun begonnen werden? Den Leitlinien zu Folge ist dies stets eine Einzelfallentscheidung. Es gibt keinen klaren Vorzug für eine Medikamentenklasse. (29) Die einzelnen Medikamente haben jedoch spezifische Indikationen, wie zum Beispiel Beta-Blocker bei Vorhofflimmern. Diese sind dann den anderen Antihypertensiva vorzuziehen. Ein allgemeingültiges Rezept kann demnach nicht gegeben werden. (31)

Weiterhin belegen verschiedene Studien, dass die Wirksamkeit einer Therapie von dem Ausmaß der erreichten Blutdrucksenkung abhängt und nicht von dem gegebenen Medikament. Alle Antihypertensiva haben demnach etwa die gleiche Wirksamkeit auf den Blutdruck. 30-50% der Patienten sprechen gut auf ein einzelnes Medikament an. (4)

Im Gegensatz zu den europäischen Leitlinien beziehen die amerikanischen Leitlinien andere Studien mit ein, die zu einer abweichenden Schlussfolgerung kommen. Demnach hat das in Deutschland weit verbreitete Thiaziddiuretikum HCT

(Hydrochlorothalidon), im Vergleich zu Thiazid-ähnlichen Diuretika wie Chlorthalidon und Indapamid, einen schlechteren Effekt auf das Outcome des Patienten. Dies lässt sich zum Teil mit der kürzeren Halbwertszeit von HCT erklären. So konnte gezeigt werden, dass Thiazid-ähnliche Diuretika eine relative Risikoreduktion für ein kardiovaskuläres Ereignis um 12% bewirken. Das relative Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wurde sogar um 21% gesenkt. (35)

Oft reicht die Gabe eines Antihypertensivums nicht aus um den Blutdruck ausreichend zu kontrollieren. Wie bereits erwähnt sprechen nur etwa 30-50% der Patienten auf ein Antihypertensivum an. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass 50-70% der Patienten mit dem zuerst gegebenen Medikament nicht ausreichend therapiert sind. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass die Kombination zweier Medikamente den Blutdruck ungefähr 5-mal stärker senkt, als die Verdoppelung der Dosis bei einer Monotherapie. Dieser Effekt lässt sich unabhängig von der Medikamentenklasse beobachten. (49) Deshalb empfehlen die Leitlinien gerade bei Patienten mit einem hohen Risiko oder deutlich erhöhten Blutdruckwerten die sofortige Kombination zumindest zweier Medikamente. Dafür sind ebenfalls alle Medikamentenklassen geeignet, jedoch sollte eine Kombination zweier Antagonisten des RAS-Systems vermieden werden. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die am häufigsten eingesetzten Kombinationen. Sollte dadurch die erwünschte Blutdruckkontrolle nicht erreicht werden gibt es drei Möglichkeiten. Zum einen kann die bestehende Kombination ausdosiert werden. Es kann auf eine neue zweifach Kombination gewechselt werden oder auch eine dreifach Kombination begonnen werden. (29) Diese Möglichkeiten sind in Abbildung 3 nochmals grafisch dargestellt.

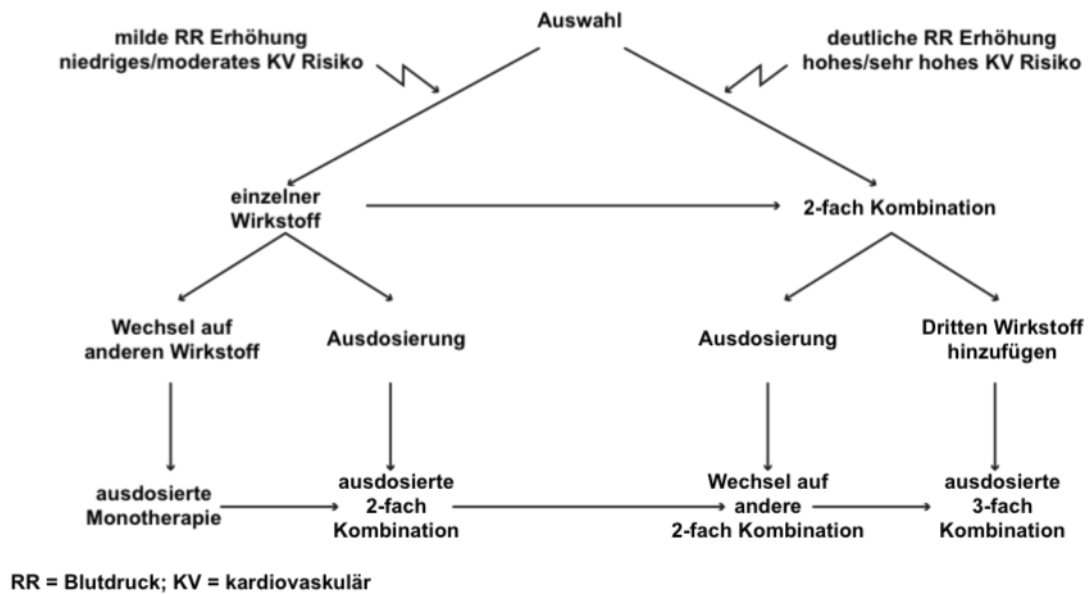


Abbildung 3: Möglichkeiten der Eskalation der Therapie. (29)

Die Pharmaindustrie reagierte auf diese Empfehlung mit sogenannten „Single-Pills“. Hier werden zwei Wirkstoffe in einer Tablette kombiniert. Mittlerweile sind bereits verschiedenste Zweifach- und Dreifachkombinationen erhältlich. Zudem haben Studien gezeigt, dass die Compliance und Adhärenz bei der Gabe von „Single-Pills“ zunimmt, was zu niedrigeren Blutdruckwerten führte. Die Compliance Zunahme wurde auf eine geringere Anzahl an einzunehmenden Tabletten zurückgeführt. (21) Die Leitlinien behandeln solche „Single-Pill“ Kombinationen äquivalent zu freien Kombinationen.

Für den behandelnden Arzt sind solche Fix-Kombinationen praktisch in der Handhabung. Der Patient befindet sich mit hoher Wahrscheinlichkeit, schnell im Zielbereich. Der Vorteil für den Patienten liegt darin, dass er nur eine Tablette einzunehmen hat.

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie ist hinreichend erforscht und belegt.

Aber sollten Fix-Kombinationen wirklich bei der Neueinstellung des Blutdrucks in der Hausarztpraxis Verwendung finden?

2. Fragestellung und Hypothesen

Die Leitlinien überlassen die Wahl zwischen einer Single-Pill Kombination und einer freien Kombination dem Arzt.

Sinn dieser Arbeit ist nun die Frage, ob standardmäßig eine freie Stufentherapie erfolgen sollte. Ein Wechsel auf eine Single-Pill sollte demnach erst erfolgen, wenn die richtige Kombination in der richtigen Dosierung gefunden wurde. Andererseits könnte die ebenfalls leitliniengerechte Verwendung einer sofortigen Fix-Kombination dem herkömmlichen Verfahren überlegen sein.

Dabei wird nicht die Wirksamkeit betrachtet, sondern die Compliance und Adhärenz des Patienten zur Therapie. Wie gut wird welches Verfahren toleriert? Bei bereits chronisch therapierten Patienten, könnten die Single-Pills erfolgreich den Therapieplan vereinfachen und dadurch die Compliance und Adhärenz verbessern. Bei steigender Compliance könnte die Blutdruckkontrolle zunehmen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass im speziellen Setting der Hausarztpraxis die enge Anbindung des Patienten während des Prozesses der Neueinstellung der Therapie wichtig ist und dass diese durch eine Stufentherapie stärker gegeben ist. Demnach könnte hier die Compliance besser sein.

Es soll weiterhin die Frage beantwortet werden, ob ein Beginn der Therapie mit einer Single-Pill Kombination nebenwirkungsträchtiger ist als eine freie Einstellung. In dieser Hinsicht wäre es auch möglich, dass die schnelle Blutdrucksenkung von den Patienten schlechter toleriert wird als eine stufenweise.

Dritter Punkt dieser Arbeit ist die Frage nach dem Verordnungsverhalten. Welchen Stellenwert nehmen die Single-Pill Kombinationen tatsächlich in der täglichen Praxis ein und werden sie auch zur Ersteinstellung herangezogen?

3. Methoden

In der vorliegenden Dissertation wurden Daten einer Querschnittstudie, die mittels Fragebogen an Bluthochdruckpatienten erhoben wurden, deskriptiv und explorativ analysiert. Vor allem ging es dabei um den Vergleich von Fix-Kombination zu freier Kombination bei mittelschwerer bis schwerer Hypertonie, mögliche auftretende Nebenwirkungen und Auswirkungen auf Compliance und Adhärenz im besonderen Setting der Hausarztpraxis. Der für den Studientyp einer Querschnittsstudie übliche Standard of Reporting des equator-networks ist das sogenannte „STROBE“ Schema (47). Die darin gegebenen Empfehlungen wurden für die Erstellung dieser Arbeit eingehalten.

3.1 Studiendesign

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über zwei beteiligte Hausarztpraxen im Großraum München und drei im Raum Traunstein. Dort wurde der Fragebogen im Wartezimmer ausgelegt, beziehungsweise von Praxismitarbeitern gezielt an Bluthochdruckpatienten ausgegeben. Des Weiteren machten Aufsteller die Patienten auf die Studie aufmerksam.

Einschlusskriterium für die Teilnahme war ein behandlungsbedürftiger Hypertonus, der mit mindestens einem Medikament behandelt wurde. Welches war hier nicht von Bedeutung. Ebenso wenig die Dauer der Therapie.

Einziges Ausschlusskriterium war ein nicht vollständig ausgefüllter Fragebogen. Weitere Ausschlusskriterien wurden bewusst nicht formuliert, um die komplette Bandbreite der in der Hausarztpraxis zu versorgenden Patienten abzubilden.

Nachdem die Patienten den Fragebogen ausgefüllt hatten, wurden diese in der Praxis wieder entgegengenommen und gesammelt.

3.2 Messinstrumente / Fragebögen

Der Fragebogen wurde explizit für die Studie entwickelt, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine validierten, auf das Themengebiet passenden, Fragebögen existierten. Hierzu wurde ein Fragenkatalog erstellt, der von Statistikern des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie München

auf statistische Auswertbarkeit überprüft und angepasst wurde. Aus diesem Fragenkatalog wurde zunächst je ein Fragebogen für Arzt und Patient erstellt.

Nach einem Pilot-Testlauf wurde der ärztliche Teil des Fragebogens entfernt. Zum einen war es aus Datenschutzgründen schwierig, die beiden Fragebögen zu einem auswertbaren Fall zusammenzufügen. Keiner der Bögen durfte mit Namen oder Patientennummer versehen sein, um eine spätere Decodierung zu verhindern. Zum anderen brachte der ärztliche Teil nur einen geringen zusätzlichen Informationsgewinn, da er meist nicht ausreichend ausgefüllt wurde.

Einzelne Fragen aus dem ursprünglich ärztlichen Teil wurden daher in den Patientenfragebogen integriert.

Als Einführung wurde in diesem neuen Fragebogen die Notwendigkeit und Problematik erklärt, weshalb die Studie durchgeführt wird. Der Patient wurde darin explizit aufgefordert keinen Namen auf dem Bogen zu vermerken.

Im 1. Teil des Fragebogens wurden allgemeine Informationen zum Patienten und seiner Erkrankung abgefragt. Die Items 1-2 dienten der Erhebung soziodemographischer Daten, wie Alter und Geschlecht des Patienten. Die Fragen 3-10 zielten auf die Erstdiagnose und erste Therapie des Bluthochdrucks ab. Konkret sollte dadurch erfragt werden wie lange der Hypertonus bereits besteht, ob bereits von Anfang an eine Kombination nötig war und ob ein Fix-Kombinationspräparat eingesetzt wurde. Auch die Höhe des Blutdrucks vor und nach Therapiebeginn, sowie die Schwankungsbreite sollte ermittelt werden. Die Items 11-13 sollten die Eigenständigkeit und das Krankheitsbewusstsein des Patienten klären. Die Fragen nach der Selbstmessung des Blutdrucks und einer danach gerichteten Anpassung der Medikation waren hier wichtige Punkte. Die Items 14-15 fragten nach Erkrankungen, die als Folge eines arteriellen Hypertonus auftreten können beziehungsweise für die eine arterielle Hypertonie als Risikofaktor gilt. Die Fragen 16-20 richteten sich nach der Compliance des Patienten. Zunächst wurde die Anzahl an Tabletten erfragt, die täglich eingenommen werden und ob diese Menge als erträglich eingestuft werde. Hierbei ging es explizit um die vom Arzt verordneten Medikamente. Weiterhin wurde abgefragt, ob ein Fix-Kombinationspräparat zur Reduktion der Tablettenmenge erwünscht sei. Darüber hinaus sollte ermittelt werden, ob Medikamente absichtlich nicht so eingenommen werden wie vom Arzt verordnet.

Vor Beginn des 2. Teils des Fragebogens wurde eine Tabelle eingefügt, die als Medikamentenliste fungieren sollte. Hier wurde der Patient aufgefordert alle Medikamente mit Dosierung, Präparatsnamen und Beginn, beziehungsweise Dauer der Einnahme einzutragen.

Im 2. Teil des Fragebogens wurden in den Items 1-5 spezifische mögliche Nebenwirkungen abgefragt. Diese waren nach Organsystemen geordnet. Es sollte ermittelt werden, ob der Patient die aufgetretene Nebenwirkung mit einem bestimmten Medikament in Verbindung bringt. Die Präsentation der Antwortmöglichkeiten erfolgte im Multiple-Choice Format, wobei auch stets eine „es ist keine dieser Nebenwirkungen aufgetreten“ Antwortmöglichkeit angeboten wurde.

Die Items 6-10 des 2. Teils richteten sich erneut nach der Compliance und Adhärenz. Hier wurde ermittelt, ob der Patient die Therapie selbst aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hat. Alternativ wurde erfragt, ob er zur Therapieumstellung einen Arzt aufgesucht hat. Ebenfalls sollte ermittelt werden, welches Präparat in diesem Zusammenhang Probleme bereitet hat. Schließlich wurde noch Raum für eigene Anmerkungen und Ergänzungen gelassen.

3.3 Statistische Auswertung

Die ausgefüllten Fragebögen der Studienteilnehmer wurden in eine Excel Tabelle übertragen. Die so gewonnenen Daten wurden in das Statistik Programm SPSS Version 23 für Mac exportiert.

Während der statistischen Auswertung wurden Häufigkeitsanalysen durchgeführt und deren Verteilung mittels t-Test analysiert und auf Signifikanz bei einem p-Wert von 0,05 überprüft.

Zur statistischen Überprüfung der Hypothesen nominalskalierter Variablen wurden Kreuztabellen angelegt, mittels χ^2 -Test deren Unabhängigkeit überprüft und beobachtet, ob die tatsächlichen Häufigkeiten von den zu Erwartenden abwichen. Für Variablen mit einer zu geringen Anzahl an Beobachtungen wurde der exakte Fisher-Test verwendet, um deren Unabhängigkeit zu prüfen.

Das Signifikanzniveau für alle durchgeführten statistischen Berechnungen lag bei $\alpha=5\%$ (zweiseitig getestet).

3.4 Ethik und Datenschutz

Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis. Die in Frage kommenden Patienten wurden entweder über Aufsteller oder über Mitarbeiter der Praxen darüber informiert, dass die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Studie bestehe. Auf den Fragebögen selbst wurde explizit darauf hingewiesen, keinen Namen oder Patientennummer zu vermerken, sodass komplette Anonymität gewährleistet war. Eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der zuständigen Ethikkommission lag vor.

4. Ergebnisse

Insgesamt haben 173 Patienten an der Studie teilgenommen. 41 davon waren unvollständig ausgefüllt und gingen daher nicht in die Auswertung ein.

Das verbliebene Teilnehmerfeld von 132 Patienten gliederte sich in 83 (62,9%) Frauen und 49 (37,1%) Männer.

Die Altersverteilung, wie in Abbildung 4 zu sehen, war mit 35% unter 50 Jahren, 21,2% zwischen 50 und 59 Jahren, 11,4% zwischen 60 und 69 Jahren, 22% zwischen 70 und 80 Jahren und 9,8% über 80 Jahren relativ homogen.

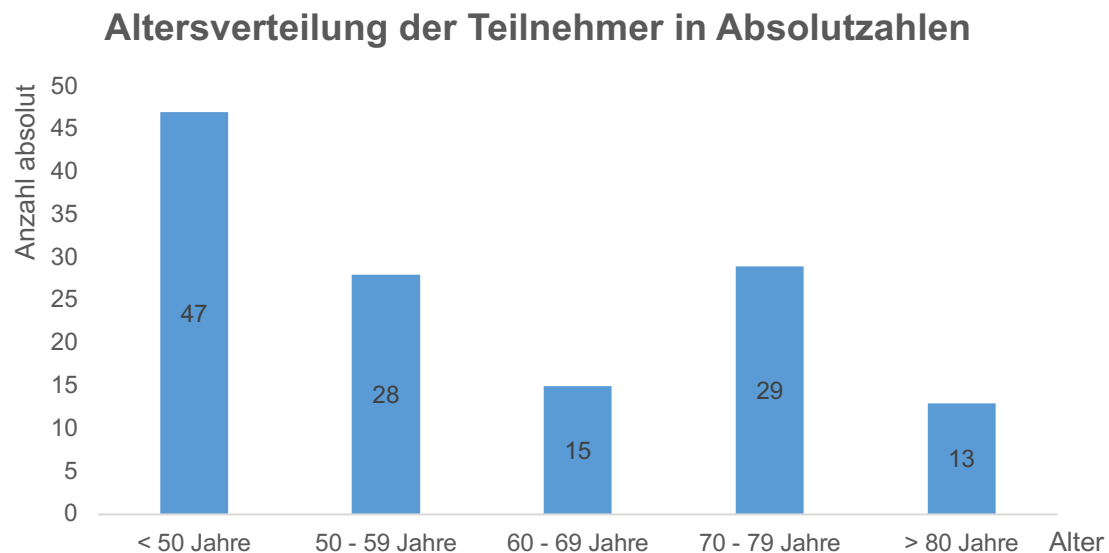


Abbildung 4: Altersverteilung der Teilnehmer

Insgesamt nahmen die Teilnehmer durchschnittlich 4,3 Tabletten täglich ein. Hierzu zählten nicht nur Antihypertensiva, sondern alle vom Arzt verordneten Medikamente.

Bereits abgelaufene kardiovaskuläre Ereignisse waren relativ selten, wie Abbildung 5 verdeutlicht. In der Vorgeschichte haben 9 Teilnehmer einen Schlaganfall und 19 Teilnehmer einen Herzinfarkt erlitten. Die familiäre Häufigkeit war für beide Erkrankungen hoch.

Kardiovaskuläre Ereignisse in Absolutzahlen

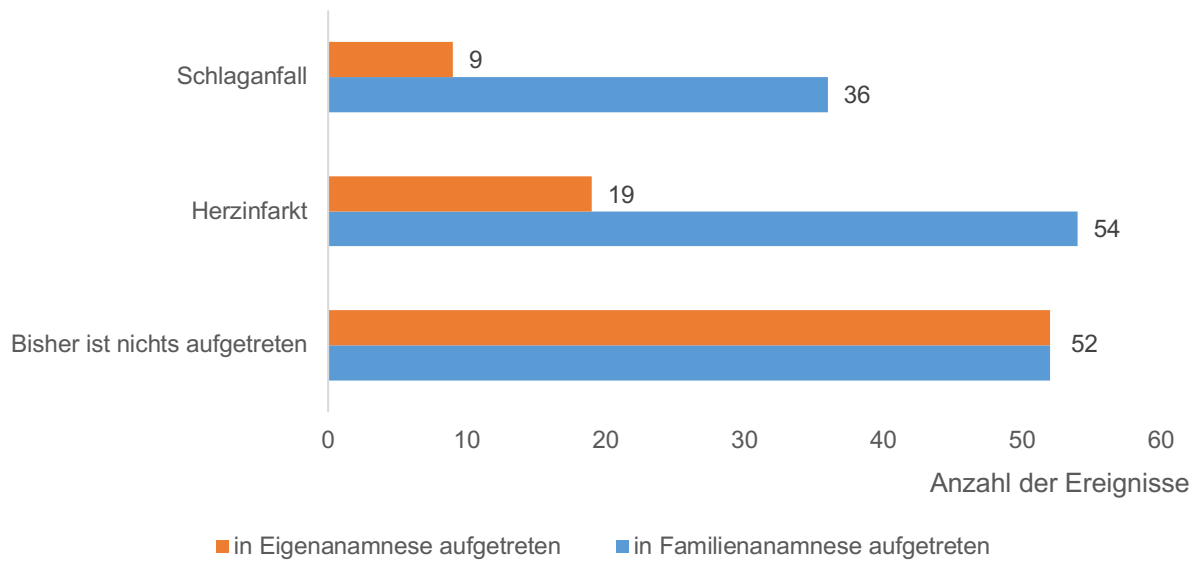


Abbildung 5: Aufschlüsselung der Studienteilnehmer nach kardiovaskulären Risikoprofil

An Vorerkrankungen litten wie Abbildung 6 zeigt 56% der Teilnehmer. 44% gaben an, abgesehen von der arteriellen Hypertonie gesund zu sein. Unter „andere“ wurden alle Vorerkrankungen subsumiert, die nicht zum kardiovaskulären System gehörten, wie zum Beispiel orthopädische Vorerkrankungen oder Tumorleiden.

Häufigkeit der Vorerkrankungen in Absolutzahlen

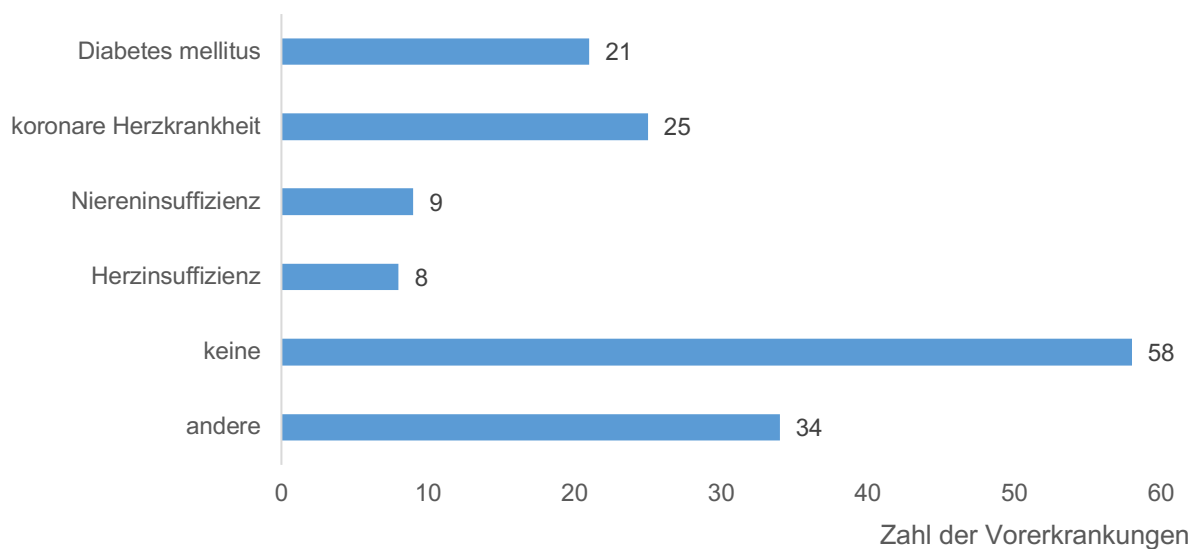


Abbildung 6: Häufigkeit der angegebenen Vorerkrankungen

4.1 Compliance und Adhärenz

Ein wichtiger Punkt in der Therapie des Bluthochdrucks ist, ob der Patient die verordnete Therapie auch so einnimmt wie mit dem Arzt besprochen wurde. Daher stellte sich zunächst die Frage nach der Compliance und deren Einflussfaktoren.

Insgesamt stuften sich 87,1% der Patienten selbst als compliant ein. Dies wurde hier so definiert, dass die verordneten Tabletten stets in der vorgeschriebenen Menge und Dosierung eingenommen wurden. Die Antwortmöglichkeit „manchmal vergesse ich meine Tabletten einzunehmen“ wählten 8,3%. Nur 4,5% stuften sich selbst als inkompliant ein. Im ersten Teil der Abbildung 7 wurde dies nochmals graphisch abgebildet. Auch die Angabe, dass manchmal Medikamente vergessen werden, zählte im Folgenden zu Incompliance.

Abbildung 7 zeigt weiterhin, dass inkompliance Patienten die Therapie auch tatsächlich häufiger abbrechen als compliant. Während in der „Incompliant“-Gruppe 29,4% der Teilnehmer die Therapie abbrechen, fanden in der Vergleichsgruppe nur 10,4% Therapieabbrüche statt. Dieses Ergebnis erzielte, bei einem p-Wert von 0,045, statistische Signifikanz.

Nun wurden die erhobenen Daten hinsichtlich dessen untersucht, was Einfluss auf die Compliance haben könnte. Die naheliegende Annahme war, dass Nebenwirkungen die Compliance beeinflussen könnten. Jedoch zeigte sich, dass bei 85,5% der Patienten innerhalb der Compliant-Gruppe Nebenwirkungen aufgetreten waren, wie ebenfalls in Abbildung 7 zu sehen.

Compliance und deren Einflussfaktoren in %

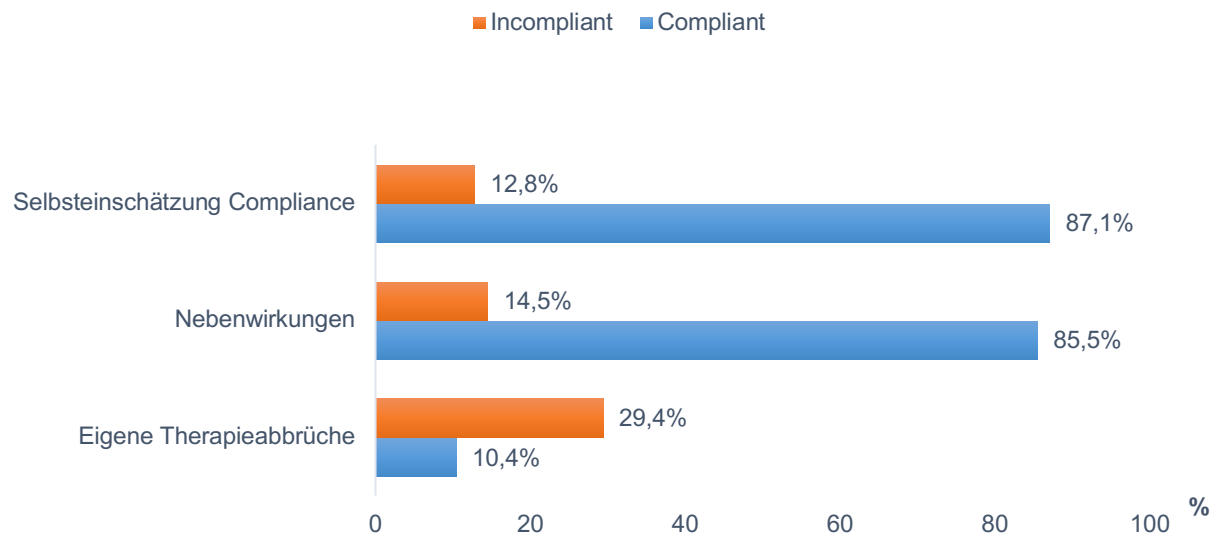


Abbildung 7: Compliance und deren Einflussfaktoren

Bezogen auf das selbstständige Abbrechen der Therapie scheinen Nebenwirkungen aber einen Einfluss zu haben. Während in der Gruppe ohne aufgetretene Nebenwirkung kein Therapieabbruch stattfand, brachen in der Gruppe mit aufgetretener Nebenwirkung 12,9% der Patienten ab. Relativ bezogen brachen somit 15,5% der Teilnehmer, bei denen eine Nebenwirkung aufgetreten war, die Therapie selbstständig ab. Das Ergebnis war, bei einem p-Wert von 0,075, knapp nicht signifikant.

Abbildung 8 bildet die Aufschlüsselung der erhobenen Daten bezüglich der Frage ab, ob die Anzahl an Nebenwirkungen Einfluss auf die Abbruchquote hat. Wie sich zeigte, kam es bei keiner und einer Nebenwirkung zu keinem einzigen Therapieabbruch. Erst ab zwei Nebenwirkungen konnte ein Anstieg der Abbruchquote auf 16,1% beobachtet werden. Je mehr Nebenwirkungen hinzutraten, desto häufiger brachen die Patienten auch die Therapie ab. Bei einer Zahl von fünf Nebenwirkungen stieg die Abbruchquote auf 42,9%.

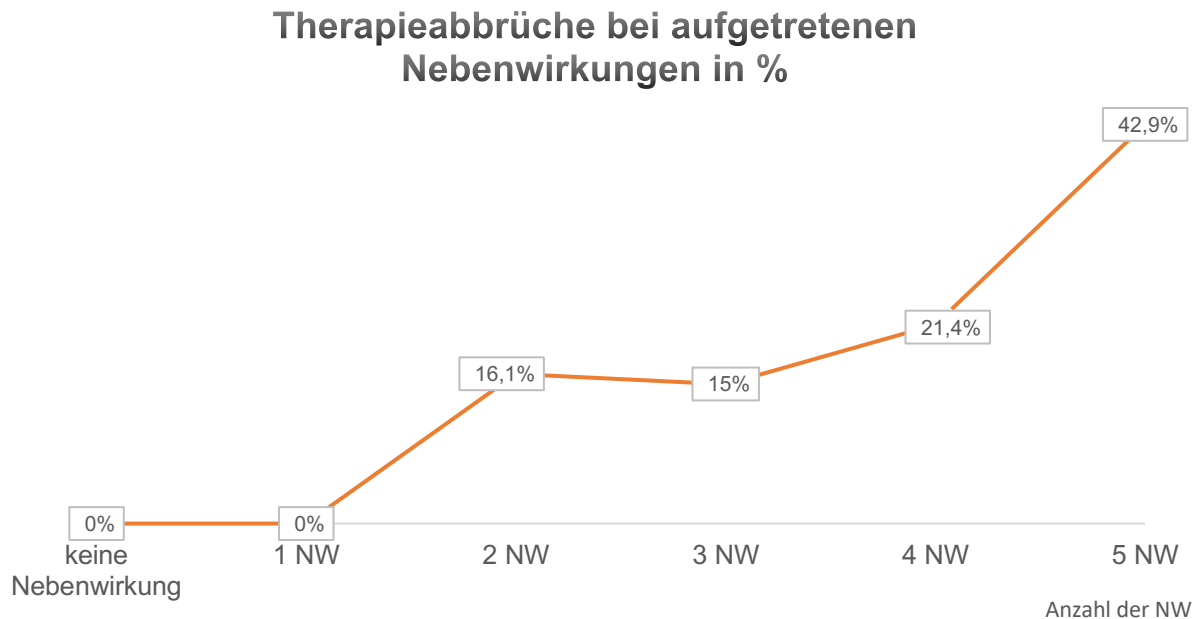


Abbildung 8: Steigende Therapieabbrüche bei aufgetretenen Nebenwirkungen

Ein anderer Punkt, der die Compliance beeinflusst, ist die Menge an Tabletten die täglich einzunehmen sind. Hier zeigte sich aber, dass unzufriedene Patienten bezüglich der Tablettenmenge, trotzdem in 81,8% compliant waren.

Auch bezüglich der Adhärenz zeichnete sich ab, dass unzufriedene Patienten nicht häufiger die Therapie abbrachen als zufriedene. 77,3% derer, die sich selbst als unzufrieden meldeten, haben nie einen eigenen Therapieabbruch durchgeführt. Relativ gesehen brachen sogar häufiger Patienten die Therapie ab, die sich selbst als zufrieden einstufen. Ein direkter Zusammenhang aus Tablettenmenge, Compliance und Adhärenz konnte somit nicht hergestellt werden.

Es stellte sich heraus, dass abgesehen von Nebenwirkungen auch Therapieumstellungen einen negativen Einfluss auf Compliance und Adhärenz haben. Abbildung 9 zeigt, dass Therapieumstellungen zu einer Abbruchquote von 22,4% führten. In der Vergleichsgruppe ohne Therapieumstellung brachen nur 5,4% der Teilnehmer die Therapie ab. Relativ gesehen führt der Risikofaktor Therapieumstellung somit in 76,5% zu einem eigenmächtigen Abbrechen der Medikamenteneinnahme. Dieses Ergebnis erzielte bei einem p-Wert von $<0,05$ statistische Signifikanz.

Abbruchquote nach Therapieumstellungen in %

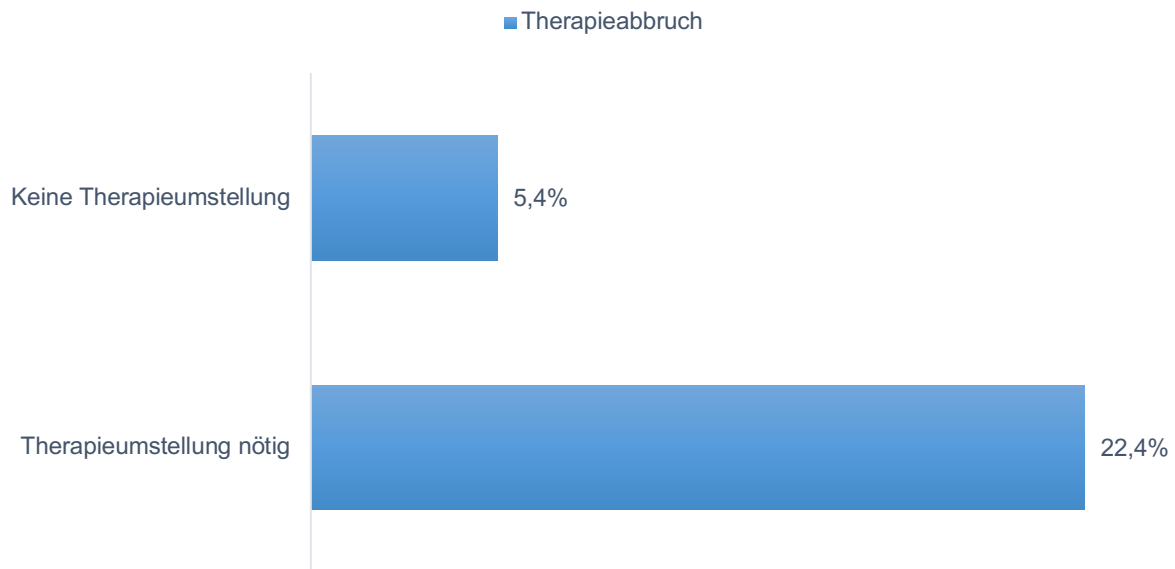


Abbildung 9: Abbruchquote nach Therapieumstellungen

Als mögliche Ursache für die durchgeführten Therapieumstellungen wurden aufgetretene Nebenwirkungen identifiziert. Aus Tabelle 1 ist erkennbar, dass 94,8% der Patienten mit mindestens einer nötigen Therapieumstellung, an Nebenwirkungen litten. Auf die Gesamtzahl bezogen entspricht dies 41,7% der Teilnehmer. Dieses Ergebnis erreichte bei einem p-Wert $<0,05$ statistische Signifikanz.

Interessanterweise waren bei der exakt gleichen Anzahl an Teilnehmer trotz aufgetretener Nebenwirkung keine Therapieumstellung durchgeführt worden.

Tabelle 2: Vierfeldertafel mit Therapieumstellungen gegen Nebenwirkungen.

Es zeigt sich, dass innerhalb der Gruppe mit einer nötigen Therapieumstellung 94,8% an Nebenwirkungen litten. Bezogen auf die Gesamtzahl entspricht dies 41,7% oder 55 Teilnehmer.

			Nebenwirkung		Gesamt
			keine aufgetreten	NW aufgetreten	
Therapieumstellung durchgeführt	nein	Anzahl	19	55	74
		% innerhalb von Therapieumstellung	25,7%	74,3%	100,0%
		% innerhalb von Nebenwirkung	86,4%	50,0%	56,1%
		% der Gesamtzahl	14,4%	41,7%	56,1%
	ja	Anzahl	3	55	58
		% innerhalb von Therapieumstellung	5,2%	94,8%	100,0%
		% innerhalb von Nebenwirkung	13,6%	50,0%	43,9%
		% der Gesamtzahl	2,3%	41,7%	43,9%
Gesamt	Anzahl		22	110	132
	% innerhalb von Therapieumstellung		16,7%	83,3%	100,0%
	% innerhalb von Nebenwirkung		100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl		16,7%	83,3%	100,0%

Welchem Therapieverfahren ist aber nun bezüglich der Verträglichkeit der Vorzug zu geben? Zunächst wurde untersucht, ob bei Single-Pill Kombination oder freier Kombination häufiger Nebenwirkungen auftraten.

Insgesamt beklagten 110 Patienten das Auftreten von Nebenwirkungen. Dies entsprach 83,3% der Gesamtzahl.

Abbildung 10 gibt die Anteile der Therapieschemata innerhalb der Gruppe mit aufgetretener Nebenwirkung wieder. Es konnte eine leichte Häufung von Nebenwirkungen in der freien Kombinationsgruppe mit 61,6% zu 38,4% in der fixen Kombinationsgruppe beobachtet werden.

Nun stellte sich die Frage, wo häufiger Therapieumstellungen nötig waren. Wie oben bereits gezeigt, stehen diese mit Non-Compliance und -adhärenz im Zusammenhang. Wie Abbildung 10 ebenfalls zu entnehmen ist, war insgesamt bei

43,9% der Teilnehmer mindestens eine Therapieumstellung nötig. Davon entfielen 32,8% auf die Gruppe „fixe Kombination“ und dementsprechend 67,2% auf die „freie Kombination“ Gruppe. Statistische Signifikanz erzielte dieses Ergebnis nicht.

In welcher der beiden Gruppen kam es nun häufiger zu Therapieabbrüchen?
Insgesamt brachen 12,9% der Teilnehmer eigenmächtig ab. Davon entfielen 88,2% auf die Gruppe „freie Kombination“ und nur 11,8% auf die „fixe Kombination“ Gruppe. Jedoch war dies, bei einem p-Wert $>0,05$, nicht statistisch signifikant.

Vergleich zwischen freier und Fix-Kombination im Therapieverlauf in %

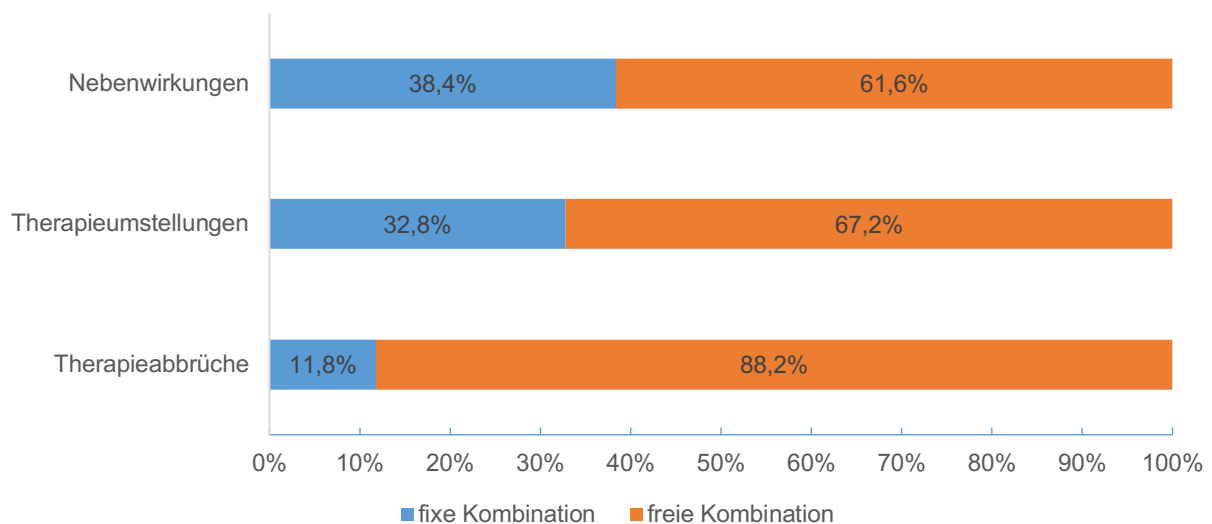


Abbildung 10: Vergleich zwischen freier und fixer Kombination im Therapieverlauf

4.2 First-Line Therapie und deren Compliance

Scheinbar bietet die fixe Kombination mehr Vorteile als Nachteile in der Therapie des Bluthochdrucks. Jedoch lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob sie auch als First-Line Therapie bei Neueinstellung geeignet ist.

Deshalb stellte sich zunächst wieder die Frage, wie häufig hier Therapieumstellungen nötig waren. Insgesamt wurde eine begonnene First-Line Therapie in 58 Fällen umgestellt, was einem Prozentsatz von 43,9% entspricht. Abbildung 11 zeigt, dass sich interessanterweise eine minimal häufigere Rate an Therapieumstellungen abzeichnete, wenn die Therapie mit einer Fix-Kombination begonnen wurde. In der Gruppe von Teilnehmern mit Single-Pill Kombination seit Beginn der Therapie, waren

in 56,4% Therapieumstellungen nötig, wohingegen in der Vergleichsgruppe die komplementären 43,6% verzeichnet wurden. Jedoch war dieses Ergebnis mit einem p-Wert von 0,08 knapp nicht mehr statistisch signifikant.

Nun wurden die Daten auf die Frage hin untersucht, welche Gruppe häufiger die Therapie selbst abgebrochen hat. Es wurden insgesamt 17 Therapieabbrüche verzeichnet und wie sich zeigte stammten nur 23,5% davon aus der Single-Pill Gruppe. Die Mehrzahl der Non-Adhärenenten war folglich mit 76,5% in der freien Kombinationsgruppe zu finden.

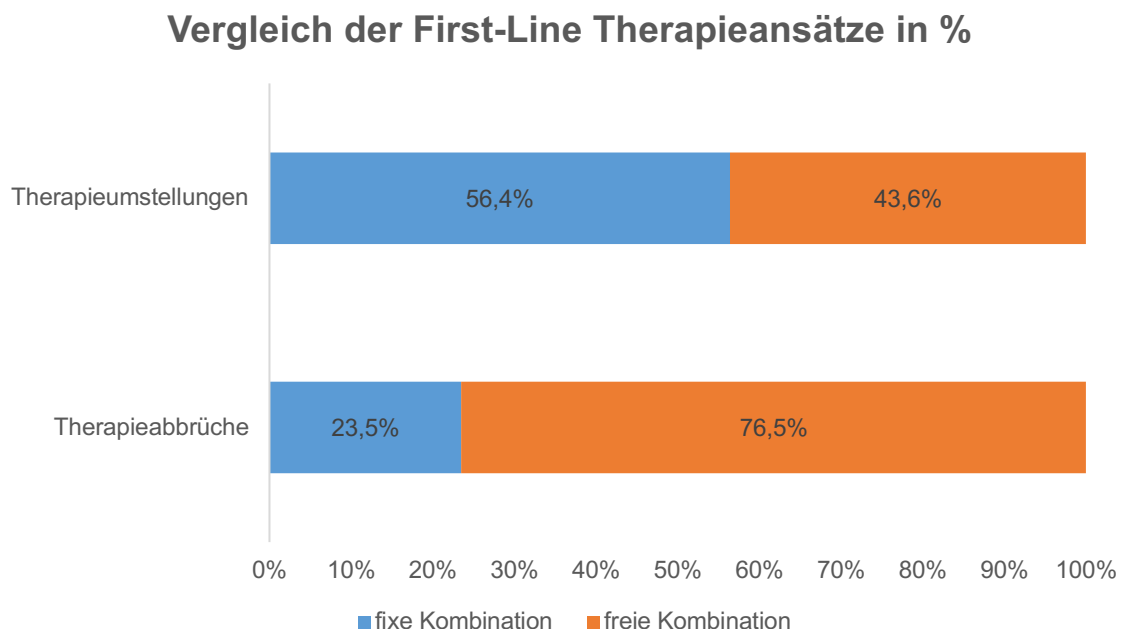


Abbildung 11: Vergleich zwischen freier und fixer Kombination als First-Line Therapie

4.3 Verordnungsverhalten

Ein weiterer großer Punkt dieser Studie bezog sich auf das Verordnungsverhalten und der tatsächlichen praktischen Anwendung von Kombinationspräparaten. Zunächst stellte sich hierzu die Frage, ob zu Beginn häufiger mit fixer oder freier Kombination gearbeitet wurde und ob sich dies im Rückblick über die letzten Jahre verändert hat.

Abbildung 12 verdeutlicht den Verlauf des Verordnungsverhaltens über die letzten 10 Jahre. Wer in den letzten beiden Jahren neu auf eine antihypertensive Therapie eingestellt wurde, erhielt in 77,8% eine freie Kombination. Bei Patienten die in einem

Zeitraum zwischen zwei und zehn Jahren therapiert wurden, überwog die fixe Kombination mit 56,3%. Bei Teilnehmern die vor über zehn Jahren eine Therapie erhalten haben überwog die fixe Kombination sogar mit 63,6%. Derzeit sind 72,6% der Patienten, die an der Studie teilnahmen, auf eine freie Kombination eingestellt.

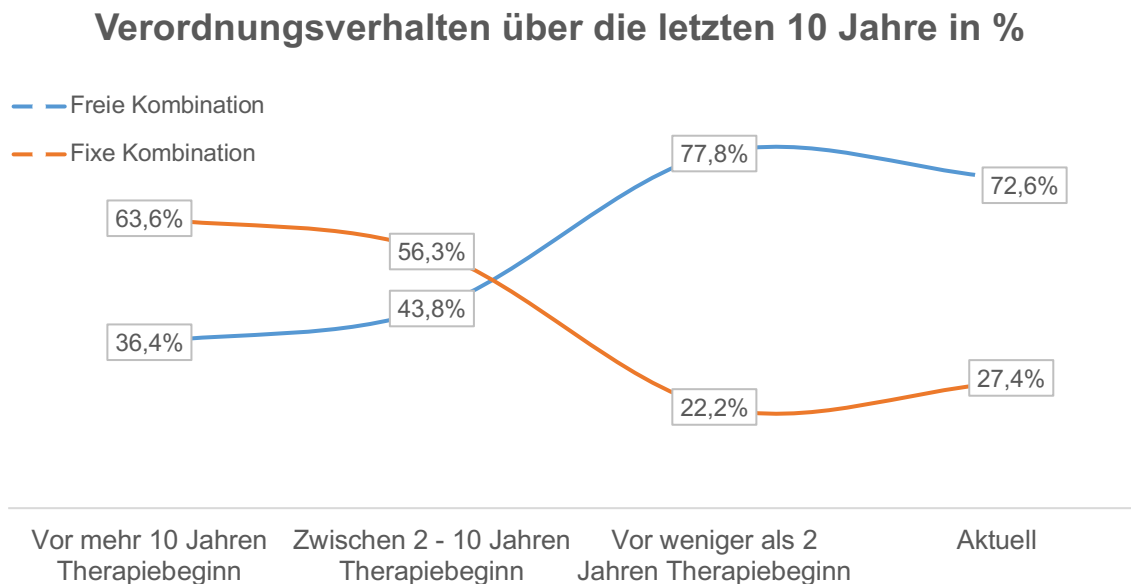


Abbildung 12: Verordnungsverhalten über die letzten 10 Jahre

Die Daten wurden dahingehend analysiert, ob es Fälle gibt bei denen häufiger die Fix-Kombination angewendet wurde. Es zeigte sich, dass vor allem bei initial hohen systolischen Blutdruckwerten, das heißt konkret bei Hypertonus Grad III >180mmHg, 80% der Patienten eine fixe Kombination erhielten. Bei Hypertonus Grad I und II waren es nur 28,6% beziehungsweise 23,8%.

Als letzten Punkt wurde die Frage eruiert, wie sich der Patient seine Therapie vorstellt und wünscht. Die Annahme lag nahe, dass sich inkompliante Patienten eine Single-Pill Kombination wünschen würden, um das Therapieschema zu vereinfachen. Im Vergleich der Gruppen „Compliant“ und „Incompliant“ zeigte sich aber dann, dass sich auch inkompliante Patienten in 76,5% eine freie Kombination wünschten.

Patienten, die sich eine Single-Pill wünschten, erhielten diese jedoch nur in 25% der Fälle. 75% blieben trotzdem auf eine freie Kombination eingestellt.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Es stellte sich heraus, dass Compliance und Adhärenz zur Therapie von Nebenwirkungen beeinflusst werden.

Laut den vorliegenden Daten, steht die Tablettenmenge in keinem direkten Zusammenhang mit der Compliance und Adhärenz.

Weiterhin ergab die Studie, dass abgesehen von Nebenwirkungen auch Therapieumstellungen einen negativen Einfluss auf die Adhärenz haben und dass Nebenwirkungen der häufigste Grund für Therapieumstellungen waren.

Der Vergleich der beiden Therapieverfahren erbrachte, dass auf Seiten der freien Kombination mit 61,6% häufiger Nebenwirkungen auftraten. Es waren auch mit 67,2% häufiger Therapieumstellungen nötig als in der Fix-Kombinationsgruppe. In der Folge führte dies zu einer Abbruchquote von 88,2% auf Seiten der freien Kombination, wohingegen nur 11,8% der Teilnehmer in der Fix-Kombinationsgruppe einen Therapieabbruch durchgeführt haben.

Beim Vergleich der beiden Ansätze als First-Line Therapie zeigte sich, dass es in der Fix-Kombinationsgruppe mit 56,4% häufiger zu Therapieumstellungen gekommen war. Zu Therapieabbrüchen führte dies aber nur in 23,5% der Fälle. Häufiger wurde auch hier die Therapie in der freien Kombinationsgruppe mit 76,5% abgebrochen.

Die Analyse des Ordnungsverhalten hat ergeben, dass heutzutage bei der Neueinstellung vor allem freie Kombinationen angewendet werden. Bei einem Therapiebeginn von vor 10 Jahren lag die Rate der Fix-Kombinationen noch bei rund 64%. Bei Therapiebeginn vor 2 Jahren ging sie zurück auf 22,2%. Aktuell werden 72,6% der Hypertoniker mit einer freien Kombination therapiert.

5.2 Bedeutung der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

Ausreichend ist mittlerweile der Nutzen einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie belegt worden. Gerade bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie ist stets eine Kombinationstherapie angezeigt (29). In allen Fällen aber ist es sinnvoll, eine Kombination aus zwei oder mehr Medikamenten zu erstellen, ehe man die Dosis einer Monotherapie hoch titriert (27). So lassen sich hochdosis-abhängige Nebenwirkungen vermeiden und, darüber hinaus hat die

niedrig dosierte Kombination eine bis zu 5-mal bessere Wirkung als die Ausdosierung der Monotherapie (49).

Jedoch ist die Wirksamkeit nur ein Teilaspekt, wenn es um Bluthochdrucktherapie geht. Die besten Medikamente und ein durchdachter Therapieplan können ihre Wirkung nicht entfalten, wenn der Patient seine Tabletten nicht regelmäßig einnimmt und demzufolge Compliance und Adhärenzrate niedrig sind.

Frühere Studien haben bereits gezeigt, dass die Adhärenz bei präventiver Therapie schlecht ist (33). Da ein Absetzen der Medikation nicht unmittelbar schwere Konsequenzen nach sich zieht, besteht das Hauptproblem einer guten Bluthochdrucktherapie in mangelnder Compliance und Adhärenz. Eine bessere Compliance führt in direkter Folge zu einer besseren Blutdruckkontrolle und senkt somit die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. (50) Rose und Kollegen beobachteten 2011, dass Patienten mit 100% Compliance im Vergleich zu solchen mit 60% Compliance einen niedrigeren Blutdruck von systolisch 12-15 mmHg und diastolisch von 7-8 mmHg aufweisen, was den Wert der Compliance unterstreicht (37).

Die Kosten schlechter Compliance belaufen sich schätzungsweise jährlich auf etwa 125 Milliarden Euro (48). Sowohl aus medizinischer wie auch aus gesundheitsökonomischer Sicht muss es daher das oberste Ziel des Arztes sein, die Compliance seines Patienten möglichst hoch zu halten. Studien berichten wiederholt davon, dass sich Hochdruck assoziierte Komplikationen verhindern und die Kosten für das Gesundheitssystem senken lassen, wenn es gelingt Compliance und Adhärenz zu steigern (14, 15).

Law, Morris und Wald haben mit ihrer Metaanalyse bereits 2009 gezeigt, dass alle Antihypertensiva etwa die gleiche Wirksamkeit haben. Weiterhin sprechen etwa 30-50% der Patienten auf ein Antihypertensivum gut an. (26) Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass 50-70% der Patienten auf ein weiteres oder ein anderes Medikament angewiesen sind, um eine ausreichende Blutdruckkontrolle zu erreichen. Teilnehmer der richtungsweisenden SPRINT Studie waren im Durchschnitt auf 2,8 verschiedene Medikamente eingestellt, was in der Folge zu einer 25% Risikoreduktion aufgrund besserer Blutdruckkontrolle geführt hat (20). Auch den Leitlinien zu Folge sollte bei hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko sofort mit einer Kombinationstherapie begonnen werden. Hier geht man davon aus, dass

ohnehin ein zweites Medikament zur Blutdruckkontrolle benötigt wird und man sich so schneller im Zielbereich befindet. (29) Was die Leitlinien hier aber nicht genau vorgeben, ist die Stellung der Fix-Kombinationen.

Bangalore et al. beschrieben 2007 den möglichen Nutzen von Single-Pill Kombinationen, indem sie zeigten, dass Fix-Kombinationen die Compliance im Vergleich zu freien Kombinationen verbessern können (1). Auf vergleichbare Ergebnisse kamen Gupta et al. 2010 und Sherrill et al. 2011 (21, 39). Auch die in dieser Studie erhobenen Daten belegen den Nutzen von Fix-Kombinationen gegenüber der freien Kombination. Die Adhärenz war in der FDC (fixed drug combination) Gruppe tatsächlich höher. Es entfielen nur 11,8% der Therapieabbrüche auf die FDC Gruppe, wohingegen die restlichen 88,2% der freien Kombinationsgruppe zuzuordnen waren. Im Unterschied zu dieser Studie untersuchten oben genannte Studien Single-Pill Kombinationen vom Standpunkt der Wirksamkeit aus und beobachteten die Compliance nur sekundär.

Gupta und Bangalore schrieben den Compliance-Vorteil der Fix-Kombination dem einfacheren Therapieschema und dem geringeren Auftreten von Nebenwirkungen zu (21). Den Daten dieser Studie zufolge hat jedoch die Compliance selbst nur indirekt mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu tun. Patienten, die sich selbst als compliant bezeichneten, klagten trotzdem in 85,5% über Nebenwirkungen. Womit die Compliance nicht direkt von Nebenwirkungen abhängig zu sein scheint. Es konnte gezeigt werden, dass es erst bei fünf aufgetretenen Nebenwirkungen zu einem signifikanten Anstieg der Therapieabbrüche kam.

Mancia et al. konnte zeigen, dass die Compliance eines Patienten nicht nur vom behandelnden Arzt oder dem Medikament abhängt, sondern dass vor allem Umwelteinflüsse und das soziale Umfeld entscheidend zu sein scheinen (30). Iuga et al. gehen hierbei sogar noch einen Schritt weiter und sprechen von einem „Teufelskreis der Non-Adhärenz“ (24). Schlechte Adhärenz führe zu schlechterem gesundheitlichem Outcome und in Folge zu einer häufigeren Hospitalisierungsrate und erhöhten Gesundheitskosten. Diese würden sukzessive an den Patienten weitergereicht, was zu einer weiteren Verschlechterung der Adhärenz führe und den Kreis damit schließe. Eine kürzlich veröffentlichte Studie beobachtete darüber hinaus, dass die Compliance auch von anderen Faktoren abzuhängen scheint,

nämlich vom Alter, dem Krankheitsgrad und der Anbindung an den Arzt. So führe höheres Alter, mehr Medikamente für verschiedene, teils schwere Krankheiten und häufige, auch außerplanmäßige Arztbesuche zu einer besseren Compliance und Adhärenz. (41)

Das Auftreten von Nebenwirkungen zeigte allerdings direkte Auswirkungen auf die Adhärenz. 12,9% der Patienten mit Nebenwirkungen, brachen auch selbstständig im Verlauf die Therapie ab. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Nebenwirkungen in 94,8% der Grund für Therapieumstellungen waren und dass relativ gesehen 76,5% der Patienten mit Therapieumstellung auch die Therapie abbrachen. Die freie Kombination zeigte ein leicht vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen mit 61,6% im Vergleich zu 38,4% bei der fixen Kombination. Analog dazu kam es in der freien Kombinationsgruppe mit 67,2% auch häufiger zu Therapieumstellungen. Therapieveränderungen wurden schon früher als wesentlicher Faktor für schlechte Adhärenz identifiziert. Caro et al. konnten bereits 1999 zeigen, dass Therapieumstellungen die Adhärenz und Compliance um bis zu 25% senken können und dass dieses Risiko noch steigt, wenn bereits in der Vorgeschichte Incompliance aufgetreten ist (7).

Vrijens et al. identifizierte in seiner Studie vor allem die „Tablettenlast“, wie er es nennt, als Hauptrisikofaktor für Incompliance und postuliert, eine Vereinfachung des Therapieschemas führe zu einer signifikanten Verbesserung der Compliance (48). Die Vereinfachung des Therapieschemas führte den Daten dieser Studie zu Folge nicht zu einer Verbesserung der Compliance. Patienten die mit ihrer Tablettenmenge nicht zufrieden waren, blieben trotzdem in 81,8% compliant. Auch Auswirkungen auf die Adhärenz konnten in diesem Zusammenhang nicht nachgewiesen werden.

Ein weiterer interessanter Punkt ist die Abhängigkeit der Adhärenz von den verschiedenen Wirkstoffklassen (5). Die besten Ergebnisse wurden studienübergreifend erzielt, wenn das erste Medikament aus einem Blocker des Renin-Angiotension Systems stammte, egal ob als Monotherapie oder als Komponente einer Kombination. Corrao et al. identifizierte 2008 Beta-Blocker als die Klasse mit den höchsten Abbruchraten, während Mancina et al. 2014 die höchsten Abbruchraten für Diuretika erzielte. (10, 30)

In dem speziellen Setting der Hausarztpraxis stellt sich nun aber die Frage, mit welchem Medikament der gerade diagnostizierte Hypertoniker zu behandeln sei. Dabei muss der Arzt verschiedene Überlegungen mit einbeziehen. Zum einen haben Studien gezeigt, dass die Kombination von verschiedenen Medikamentenklassen einen stärkeren Effekt auf den Blutdruck hat als eine Monotherapie. Darüber hinaus, kann die Dosis der kombinierten Präparate reduziert werden, was die Verträglichkeit verbessert und Nebenwirkungen reduziert. (27) Jedoch vergleichen die oben genannten Studien nur bereits therapierte Patienten. Sie treffen keine Aussage darüber, ob zu Beginn der Therapie die eine oder andere Alternative vorzuziehen sei. Es gibt keine klare Empfehlung dafür, ob eine Fix-Kombination als First-Line Therapie sinnvoll ist.

Dem Arzt bieten sich nun zwei mögliche Wege der Therapie an. Zum einen kann er mit einer Monotherapie beginnen, die er im Verlauf zu einer freien Kombinationstherapie ausbaut. So würde er oben genannten Erkenntnissen entsprechen. Die andere Alternative wäre der sofortige Beginn mit einer Single-Pill Kombination. Der Vorteil eines monotherapeutischen Ansatzes ist, dass die eintretende Wirkung, wie auch auftretende Nebenwirkungen sicher diesem Medikament zugeordnet werden können und gegebenenfalls auf ein anderes gewechselt werden kann (29). Es konnte aber gezeigt werden, dass gerade Therapieumstellungen ein häufiger Faktor für schlechte Adhärenz und Compliance sind.

Der Vorteil der sofortigen Kombinationstherapie liegt sicherlich darin, eine schnellere und effektivere Blutdrucksenkung zu erzielen und so das Outcome des Patienten zu verbessern. Die SPRINT Studie konnte zeigen, dass klinisch relevante Ereignisse signifikant seltener auftraten, je weiter der Blutdruck gesenkt wurde (13). Nachteilig an der sofortigen Kombination wäre natürlich, dass ein selbstständiger Therapieabbruch zum Wegfall aller Wirkstoffe führen würde, die in der Tablette kombiniert sind (17).

Die stufenweise Monotherapie, wie auch die sofortige Kombination unter Einsatz von Single-Pills, würden den Leitlinien entsprechen (29).

Keine Medikation jedoch kann einen positiven Effekt erzielen, wenn sie nicht eingenommen wird. Deshalb sollten Adhärenz und Compliance die entscheidenden Punkte bei der Wahl des Therapieansatzes sein. Blaschke et al. führten 2012 eine Studie an 16907 Patienten durch, wo sie beobachteten, dass 40% der Teilnehmer nach einem Jahr ihre Therapie selbstständig abgebrochen hatten und dass 4% sogar nie mit der Therapie begonnen hatten. Darüber hinaus beobachteten sie, dass eine schlechte und wechselhafte Adhärenz zu verschiedenen Medikament-abhängigen Problemen wie einem zeitweisen Wirkungsverlust, gelegentlicher Toxizität und scheinbarer Wirkstoffresistenz führte. (3)

Laut den erhobenen Daten hat die sofortige Kombination bei der Initiierung der Therapie im Sinne einer Fix-Kombination keine Nachteile im Vergleich zur freien Therapie. In der Gruppe mit der sofortigen Kombination kam es zu weniger Therapieabbrüchen als in der Vergleichsgruppe mit einer Verteilung von 23,5 % zu 76,5% (FDC/freie Kombination). Obwohl in der FDC-Gruppe hier leicht häufiger Therapieumstellungen durchgeführt wurden als in der freien Kombinationsgruppe mit 56,4%. Diese Ergebnisse erzielten leider aufgrund der zu geringen Patientenzahl keine statistische Signifikanz, können aber ein Richtungsweis sein. Tatsächlich konnten auch Corrao et al. bereits 2010 nachweisen, dass Patienten mit sofortiger Kombination, seltener die Therapie abbrechen als die Kontrollgruppe (9). Gerade erst 2017 haben Lauffenburger et al. eine große Studie an 484493 amerikanischen Patienten veröffentlicht, die eine Monotherapie mit einer FDC als 2 Single-Pill Optionen bei der Initiierung der Therapie eines Bluthochdrucks verglich. Sie kamen zum Ergebnis, dass eine sofortige Therapie mit einer Single-Pill einer Monotherapie in Bezug auf Compliance und Adhärenz überlegen sei und stützen somit unsere Ergebnisse. (25) Grimmsmann und Himmel veröffentlichten 2016 eine Studie an deutschen Patienten, die jedoch gegensätzliche Ergebnisse lieferte. Sie sahen eine sofortige freie Kombination mit 2 separaten Wirkstoffen im Vorteil zu einer Monotherapie und FDCs bei Neubeginn der Therapie. (19) Damit widersprechen sie allerdings auch einigen älteren Studien die FDC mit freien Kombinationen verglichen, auch wenn bei diesen Monotherapien nicht mit einbezogen wurden (1, 21). Grimmsmann verwendete für seine Studie Daten der Versicherungsgesellschaft AOK und gibt selbst an, dass eine mögliche Verzerrung seiner Ergebnisse durch eine Vorselektion der verschreibenden Ärzte stattgefunden haben könnte. Diese hätten

zum Beispiel den complianten Patienten freie Kombinationen und den inkomplianten fixe Kombinationen verschreiben können, unter der Annahme einer Compliancesteigerung bei FDC Therapie. Dies würde natürlich einen Vorteil der freien Kombination zur Folge haben. (19) Andererseits ist die Compliance und Adhärenz in klinischen Studien immer höher als in der klinisch praktischen Arbeit (48).

Bezüglich des Ordnungsverhaltens zeigen die erhobenen Daten einen deutlichen Trend hin zur freien Kombination. Vor 10 Jahren war die Fix-Kombination bei der Neueinstellung der Hypertonie noch mit 63,6% im Vergleich zur freien Kombination bevorzugt. Neuerdings jedoch wird eine freie Kombination bevorzugt. Wer in den letzten 2 Jahren neu auf eine antihypertensive Therapie eingestellt wurde, erhielt in 77,8% eine freie Kombination. Die Prozentwerte beziehen sich in diesem Fall auf die in dem genannten Zeitraum eingestellten Patienten dieser Studie, wie auch in Abbildung 12 erkennbar ist. Als freie Kombination wurde hier deklariert, wer entweder eine stufenweise Therapie oder sofort eine freie Kombination erhalten hat. Ähnliche Zahlen erzielten Lauffenburger et al. mit 16% für eine Fix-Kombination und 84% für eine freie Kombination. Die freie Kombination wird bei Lauffenburger noch aufgeschlüsselt in 79% für eine Monotherapie und 5% in eine Kombination aus zwei oder mehr freien Wirkstoffen. Hier wurden die Patienten zwischen 2009 und 2013 akquiriert. (25) Grimmsmann et al. akquirierten ihre Patienten von 2005 bis 2009. Auch hier kam in 89% eine freie Kombination und in 11% eine fixe Kombination zum Einsatz. 81,6% entfielen dabei auf eine Monotherapie und 8,2% auf eine freie Kombination aus zwei oder mehr Wirkstoffen. (19)

Derzeit ist somit die stufenweise freie Kombination das Prinzip, das in der Allgemeinarztpraxis angewendet wird. Nur selten wird direkt zur Kombination gegriffen.

Die Initiative dieser Arbeit war primär, dass das Konzept einer individuell abgestimmten stufenweisen Monotherapie einer Single-Pill Kombination in puncto Nebenwirkungen und Verträglichkeit überlegen sei und somit von den Patienten besser angenommen werde. Diese Annahme stützte sich zum einen auf empirische Erfahrungen der behandelnden Ärzte und zum anderen auf verschiedene kritische Veröffentlichungen. Sie stellte sich aber als falsch heraus.

Die Effektivität der Fix-Kombination wurde bereits häufig belegt und nachgewiesen. Die Daten dieser Studie entkräften nun einen großen Teil der Zweifel und vermuteten Nachteile. Daher überwiegen die Vorteile einer fixen Kombination.

Eine sofortige Fix-Kombination erscheint auch in der deutschen Hausarztpraxis möglich und sinnvoll.

Im Bewusstsein, dass aufgrund der zu geringen Patientenzahl eine hoch-valide Aussage nicht möglich ist, empfiehlt sich die Durchführung größerer Studien mit höherer Teilnehmerzahl.

5.3 Stärken und Schwächen der Arbeit

Zu den Stärken dieser Arbeit zählt, dass ein standardisierter Fragebogen verwendet wurde. Jeder Patient beantwortete die gleichen Fragen und war nicht von der Art der Fragestellung des Interviewers beeinflussbar. Auf diese Weise wurde ein „personal Bias“ ausgeschlossen.

Des Weiteren wurde der Fragebogen vom Patienten selbst ausgefüllt und die Fragen eigenständig beantwortet. So konnte ein Bias durch den Interviewer vermieden werden. Was einerseits als Pluspunkt gelten muss, hat natürlich auch einen negativen Aspekt. Dadurch, dass dem Patienten kein Interviewer gegenüber saß, konnten Fragen leichter falsch verstanden, ausgelassen oder bewusst falsch beantwortet werden.

Der Fragebogen lag in Hausarztpraxen aus, weshalb nur Patienten teilnahmen, die sich aktiv für ihre Erkrankung und deren Verbesserung interessierten. Es erfolgte kein aktives Einbinden der Teilnehmer, was häufig bei anderen, groß angelegten Medikamentenstudien der Fall ist. So konnte die tatsächliche praktische Anwendung der Bluthochdrucktherapie und auch deren Schwächen beurteilt werden und es wurden nicht Patienten mit ohnehin guter Compliance herausgefiltert oder diese noch durch regelmäßige Interviews und zusätzliche Arztbesuche erhöht. Die vorliegende Studie gibt einen realen Querschnitt durch die deutschen Hausarztpraxen wieder.

Darüber hinaus war der Fragebogen komplett anonymisiert, was die Teilnehmer auch wussten. Daraus ergibt sich die Annahme, dass Antworten auf eventuell unangenehme Fragen, dem Patienten leichter fielen ohne ein direktes gegenüber das ins Vertrauen gezogen wird.

Als Schwachpunkt der Arbeit ist sicherlich die geringe Patientenzahl zu sehen. Um eine statistisch signifikante Aussage zu treffen waren die Teilnehmerzahlen schlichtweg zu gering. Der Grund hierfür mag in der passiven Form der Patientenrekrutierung in Form von ausgelegten Fragebögen zu sehen sein, die schlussendlich weniger auswertbare Datensätze lieferte als erhofft. Hier sollten größere Studien mit dem gleichen Ansatz nachfolgen, nämlich die tatsächliche tägliche Praxis zu erforschen.

5.4 Schlussfolgerung

Die Objektivität dieser Arbeit war zu zeigen, dass eine stufenweise Monotherapie einer sofortigen Fix-Kombination überlegen sei. Dies ist den erhobenen Daten zu Folge jedoch nicht der Fall. Die Fix-Kombination scheint keinen Nachteil gegenüber einer stufenweisen Therapie zu haben was Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Compliance betrifft. Deshalb überwiegen die Vorteile: eine rasche Blutdruckkontrolle, ein einfaches Therapieschema sowohl für Arzt als auch Patient und eine geringe Tablettenlast. Gerade im Hinblick auf die Ergebnisse der SPRINT Studie, mit ihren radikalen Forderungen nach niedrigeren Zielwerten zur Einstellung der Hypertonie, wird eine sofortige Fix-Kombination in zukünftigen Leitlinien fest verankert werden.

Schon heute zeigt sich, dass diese Art der Therapie in der Hausarztpraxis durchführbar und sinnvoll ist.

Jedoch empfiehlt sich die Durchführung größerer, realitätsnaher Studien zur besseren Evaluierung und Etablierung.

Für die Praxis ist eine genaue Einschätzung des betreffenden Patienten angezeigt. Seine Wünsche, Anforderungen und Vorstellungen einer Therapie ergeben, zusammen mit seinen Begleiterkrankungen, ein Gesamtbild aus dem das richtige Therapieschema abgeleitet werden soll. Auf diese Weise lässt sich optimale

Compliance und Adhärenz erzielen und in der Folge auch eine gute Blutdruckkontrolle mit niedriger Morbidität und Mortalität erreichen. Ein allgemeingültiges Schema zur Therapie der arteriellen Hypertonie, lässt sich jedoch nicht ableiten.

6. Zusammenfassung

Einleitung

Arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit mit schweren Langzeitfolgen. Sie stellt den größten Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Apoplex dar. Eine Therapie, mit strikter Einstellung der Blutdruckwerte, ist deshalb unabdingbar.

In Deutschland fällt diese Aufgabe meist in den hausärztlichen Aufgabenbereich. Neben einer frühen Diagnose, ist die Wahl des richtigen Therapieverfahrens entscheidend. Hier hat sich die Kombinationstherapie als Mittel der Wahl ergeben, da sie ein besonders günstiges Wirkungs- zu Nebenwirkungsprofil aufweist. Studien haben gezeigt, dass sich das Therapieschema mit sogenannten Single-Pills sowohl für Arzt als auch Patient vereinfachen lässt.

Fragestellung

Es stellt sich die Frage, ob eine sofortige Kombinationstherapie im Sinne einer Fix-Kombination im speziellen Setting der Hausarztpraxis sinnvoll und durchführbar ist oder ob eine Monotherapie, die stufenweise zur Kombinationstherapie ausgebaut wird, bevorzugt werden sollte. Dazu wurde die Verträglichkeit, die Compliance und Adhärenz sowie das Verordnungsverhalten untersucht.

Methoden

Zur Erhebung der Daten wurde ein explizit angefertigter und standardisierter Fragebogen verwendet. Dieser war so konstruiert, dass er vom Patienten selbst, ohne Hilfe eines Interviewers ausgefüllt werden konnte.

Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war ein medikamentös therapierter arterieller Hypertonus. Einziges Ausschlusskriterium war ein unvollständiger ausgefüllter Fragebogen.

Insgesamt nahmen 173 Patienten an der Studie teil, von denen 132 in die Auswertung eingingen.

Es wurden Häufigkeitsanalysen durchgeführt und deren Verteilung mittels t-Test analysiert. Des Weiteren wurden zur Überprüfung von Hypothesen Kreuztabellen

angelegt und mittels χ^2 -Test deren Unabhängigkeit überprüft. Für Variablen mit zu geringer Beobachtungszahl fand der exakte Test nach Fisher Anwendung.

Das Signifikanzniveau lag für alle durchgeführten Berechnungen bei $\alpha=5\%$.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass im Allgemeinen Compliance und Adhärenz zur Therapie von Nebenwirkungen beeinflusst werden.

Nebenwirkungen führten in 94,8% zu Therapieumstellungen. Patienten mit mindestens einer nötigen Therapieumstellung brachen die Therapie in 22,4% ab. In der Vergleichsgruppe kam es nur bei 5,4% zu Abbrüchen.

Den erhobenen Daten zu Folge steht die Tablettenmenge in keinem direkten Zusammenhang mit der Compliance und Adhärenz. 81,8% der unzufriedenen Patienten bezüglich der Anzahl an Tabletten waren compliant. 77,3% der unzufriedenen Patienten haben auch nie einen eigenen Therapieabbruch durchgeführt.

110 Patienten berichteten über das Auftreten von Nebenwirkungen. Der Vergleich der beiden Therapieverfahren erbrachte, dass 61,6% davon auf Seiten der freien Kombination und respektive 38,4% auf der der fixen Kombination zu verzeichnen waren. Hier waren auch mit 67,2% häufiger Therapieumstellungen nötig als in der Fix-Kombinationsgruppe. In der Folge führte dies zu einer Abbruchquote von 88,2% auf Seiten der freien Kombination, wohingegen nur 11,8% der Teilnehmer in der Fix-Kombinationsgruppe einen Therapieabbruch durchgeführt haben.

Der Vergleich des First-Line Einsatzes der beiden Therapieverfahren erbrachte, dass in der Fix-Kombinationsgruppe mit 56,4% leicht vermehrt Therapieumstellungen nötig waren. Interessanterweise lag die höhere Abbruchquote dennoch mit 76,5% auf Seiten der freien Kombination. In der Fix-Kombinationsgruppe kam es nur in 23,5% zu einem Therapieabbruch.

Die Analyse des Verordnungsverhalten hat ergeben, dass heutzutage bei der Neueinstellung vor allem freie Kombinationen angewendet werden. Bei einem Therapiebeginn von vor 10 Jahren lag die Rate der Fix-Kombinationen noch bei rund 64%. Bei Therapiebeginn vor zwei Jahren ging sie zurück auf 22,2%. Aktuell werden 72,6% der Hypertoniker mit einer freien Kombination therapiert.

Schlussfolgerung

Die Fix-Kombination scheint keinen Nachteil in Bezug auf Verträglichkeit, Compliance und Adhärenz im Vergleich zur freien Kombination zu haben. Deshalb überwiegen die Vorteile einer raschen Blutdruckkontrolle, eines einfachen Therapieschemas und einer niedrigen Tablettenlast.

Es hat sich gezeigt, dass diese Art der Therapie, auch im speziellen Setting der Hausarztpraxis sinnvoll ist.

Dennoch empfiehlt sich die Durchführung größerer, realitätsnaher Studien zur besseren Evaluierung und Etablierung des Verfahrens.

Für die Praxis ist eine genaue Einschätzung des betreffenden Patienten unabdingbar. Es sollte sich für den behandelnden Arzt ein Gesamtbild aus Begleiterkrankungen und den Anforderungen des Patienten an die Therapie ergeben. Daraus kann dann das für den Patienten individuell passende Therapieschema abgeleitet werden. So lassen sich optimale Compliance und Adhärenz erzielen. Ein allgemeingültiges Schema zur Behandlung der arteriellen Hypertonie lässt sich nicht ableiten.

Abstract

Background

Arterial hypertension is the most common risk-factor for cardiovascular events like myocardial infarction and stroke. It's very important to install an effective therapy and to gain control over the blood pressure as fast as possible.

In Germany this path is mainly the job of a general practitioner.

A vast amount of studies recommend combination therapy because of its effectiveness and tolerability in comparison to an extended monotherapy. Over time, so called fixed-combinations were established.

Objectives

The objective of this study was to assess the role of single-pills in comparison to a monotherapy, which is stepwise extended to a combination therapy, in the special setting of a general practitioner's office. This study assessed the side-effects, tolerability, compliance and the prescribing behaviour.

Methods

To collect data a standardized questionnaire was used. For inclusion patients needed a treated arterial hypertension. The only exclusion criterion was an incomplete questionnaire.

A total of 172 patients participated but only 132 fulfilled the criteria.

Those data were used for frequency analysis and the distributions were evaluated via t-test. In order to prove objectives, 2x2 contingency tables were installed and tested due to their independence through chi²-tests. When observation numbers were too low the exact Fisher test was applied. All calculations were done by a level of significance of $\alpha=5\%$.

Results

In general, the study was able to show that compliance and adherence are directly influenced by side effects. In 94,8% side effects led to therapy modifications. 22,4% of those who had to endure therapy modification ended therapy by themselves while in the control group only 5,4% stopped their medication.

According to this data the number of drugs a patient had to take didn't correlate with compliance and adherence directly. 81,8% who were discontent with their number of drugs stayed compliant and 77,3% never stopped medication by themselves.

All in all, 110 patients reported the occurrence of side effects. 61,6% were among the group of free combination therapy. Free combination therapy was also associated with a higher rate of therapy modifications. 67,2% had to undergo therapy modification and 88,2% eventually stopped therapy by themselves while in the single-pill arm the corresponding 11,8% disrupted therapy.

Concerning first-line therapy, a slightly higher number of therapy modifications was recognized in the single-pill arm with 56,4%. Although the higher number of non-adherence was recognized for the free combination group with 76,5%.

Correspondingly the fix combination group had to deal with 23,5% of disruption.

Ten years ago, 64% of patients were treated with a single pill while a therapy started two years ago was more likely to be based on free combinations. Fixed dose combinations decreased to 22,2%. Nowadays 72,6% are initialized with a free combination.

Conclusion

Single-pills seem to have no disadvantages in comparison to free combinations relating to tolerability, compliance and adherence. Therefore, the advantages of a faster blood pressure control, a simpler therapy scheme and a lower number of pills overrule.

It has been shown, that this kind of therapy scheme can be used in the special setting of a general practitioner's office.

Never the less, the conduction of bigger studies with emphasis close to reality has to be recommended.

No universal way of starting an antihypertensive therapy can be derived. In fact, doctors should take into account the ideas and wishes of the patient and in compliance with his diseases choose the right form of therapy individually.

7. Literatur

1. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713-9.
2. Basil J, Bloch MJ. Overview of hypertension in adults [updated 02.03. 2016; cited 2017 26.02]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-adults>.
3. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:275-301.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014;384(9943):591-8.
5. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens.* 2006;24(6):1193-200.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51(6):1403-19.
7. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ.* 1999;160(1):41-6.
8. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation.* 2008;118(1):42-8.
9. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010;28(7):1584-90.
10. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens.* 2008;26(4):819-24.
11. Destatis, Bundesamt S. Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5 % gestiegen 2017 [updated 19.01.2017; cited 2017 04.03.]. Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html.
12. Destatis, Statistisches Bundesamt. Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Krankheitskosten [Internet] 2008 [05.02.2017]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Aktuell.html>.
13. Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, Bello NA, Cushman WC, Dwyer JP, et al. Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension.* 2017;69(1):42-50.
14. Elliott WJ. Improving outcomes in hypertensive patients: focus on adherence and persistence with antihypertensive therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11(7):376-82.
15. Erdine S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010;12(1):40-6.
16. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart.* 2012;98(3):254-61.

17. Filippone EJ, Foy AJ. Starting a Fixed-Dose Combination Pill versus a Single Agent for Patients with Hypertension. *J Gen Intern Med.* 2017;32(6):597-8.
18. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103(9):1245-9.
19. Grimmsmann T, Himmel W. Comparison of therapy persistence for fixed versus free combination antihypertensives: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(11):e011650.
20. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
21. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55(2):399-407.
22. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ.* 2011;342:d3621.
23. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):923-8.
24. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy.* 2014;7:35-44.
25. Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2017;32(6):619-25.
26. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
27. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326(7404):1427.
28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
30. Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens.* 2014;32(8):1708-15; discussion 16.
31. Mancia G, Zanchetti A, European Society of Hypertension-European Society of C. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens.* 2008;26(2):164-8.
32. Myers MG. A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2010;28(4):703-8.
33. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125(9):882-7 e1.
34. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988;2(8607):397.

35. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65(5):1033-40.
36. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076-80.
37. Rose AJ, Glickman ME, D'Amore MM, Orner MB, Berlowitz D, Kressin NR. Effects of daily adherence to antihypertensive medication on blood pressure control. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(6):416-21.
38. Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, et al. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(18):305-11.
39. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(12):898-909.
40. Siu AL, Force USPST. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):778-86.
41. Sonawane Deshmukh KB, Qian J, Garza KB, Wright BM, Zeng P, Ganduglia Cazaban CM, et al. Achieving Adherence After First-Line Antihypertensive Treatment: Should Fixed-Dose Combinations Receive Priority? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(9):934-41.
42. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
43. Taylor BC, Wilt TJ, Welch HG. Impact of diastolic and systolic blood pressure on mortality: implications for the definition of "normal". *J Gen Intern Med*. 2011;26(7):685-90.
44. Tocci G, Volpe M. Modern clinical management of arterial hypertension: fixed or free combination therapies? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011;18 Suppl 1:3-11.
45. Unger T. Kosten und Nutzen einer Bluthochdruck-Behandlung [Internet] 2007 [updated 21.09.2011;05.02.2017]. Available from: <https://www.hochdruckliga.de/kosten-und-nutzen-einer-bluthochdruck-behandlung.html>.
46. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001;141(3):334-41.
47. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. 2007;370(9596):1453-7.
48. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol*. 2017;8:100.
49. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300.
50. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2049-51.
51. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27(5):923-34.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der arteriellen Hypertonie und Bezug zu den Risikofaktoren.	5
Abbildung 2: Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Medikamentenklassen.	9
Abbildung 3: Möglichkeiten der Eskalation der Therapie	11
Abbildung 4: Altersverteilung der Teilnehmer.....	17
Abbildung 5: Aufschlüsselung der Studienteilnehmer nach kardiovaskulären Risikoprofil	18
Abbildung 6: Häufigkeit der angegebenen Vorerkrankungen	18
Abbildung 7: Compliance und deren Einflussfaktoren	20
Abbildung 8: Steigende Therapieabbrüche bei aufgetretenen Nebenwirkungen	21
Abbildung 9: Abbruchquote nach Therapieumstellungen	22
Abbildung 10: Vergleich zwischen freier und fixer Kombination im Therapieverlauf.	24
Abbildung 11: Vergleich zwischen freier und fixer Kombination als First-Line Therapie	25
Abbildung 12: Verordnungsverhalten über die letzten 10 Jahre.....	26

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Formen der sekundären Hypertonie und deren mögliche zu Grunde liegenden Erkrankungen.	6
Tabelle 2: Vierfeldertafel mit Therapieumstellungen gegen Nebenwirkungen.	23

10. Anhänge

10.1 Fragebogen

Fragebogen für Bluthochdruck-Patienten

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit nehmen an der Befragung teilzunehmen.

Mein Name ist Florian Niederbuchner und ich studiere Medizin an der Ludwig Maximilian Universität in München. Im Rahmen meiner Doktorarbeit erforsche ich wie man die Behandlung des Bluthochdrucks für Sie als Patient möglichst angenehm und optimal gestalten kann.

Bei der Therapie des Bluthochdrucks ist es zum einen natürlich wichtig, dass sich der Blutdruck in einem gewünschten Bereich bewegt, zum anderen dürfen aber Sie als Patient nicht durch Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen der einzelnen Medikamente beeinträchtigt werden. Diesen Kompromiss zu finden ist oft nicht einfach und verlangt vom Hausarzt großes Fingerspitzengefühl.

Um dies in Zukunft zu erleichtern bitte ich Sie, den nachfolgenden Fragebogen möglichst genau auszufüllen. Name und die Dosierung der Blutdruckmedikamente sind besonders wichtig. Sollten Sie diese gerade nicht parat haben, dürfen Sie den Fragebogen auch gerne mit nach Hause nehmen und bei Ihrem nächsten Praxisbesuch wieder abgeben.

Dieser Fragebogen ist **komplett anonym** und soll daher bitte **nicht** mit Namen oder Patientennummer versehen werden.

Wie alt sind Sie?

<50 ☐ 50-59 ☐ 60-69 ☐ 70-80 ☐ 80< ☐

Sind Sie

☐ weiblich? ☐ männlich?

Wie lange wissen Sie schon, dass ihr Blutdruck zu hoch ist?

Wie lange nehmen Sie schon Medikamente gegen den hohen Blutdruck ein?

Haben Sie **zu Beginn** ein oder mehrere Medikamente gegen den hohen Blutdruck bekommen?

☐ nur eines ☐ mehrere,
wie viele?

Wissen Sie noch wie diese Medikamente hießen? Wissen Sie auch noch die Dosierung?
(z.B. Ramipril – 5mg)

Haben Sie je ein sogenanntes „Kombinationspräparat“ gegen den Bluthochdruck bekommen? (verschiedene Wirkstoffe sind in einer einzigen Tablette kombiniert)

- ☐ ja --> Welches? _____
- ☐ nein, bisher noch nicht

Wie hoch war Ihr Blutdruck bevor man mit der Therapie begann?
(z.B. 160/100 mmHg)

Oberer Wert (systolisch)	Unterer Wert (diastolisch)
<input type="checkbox"/> unter 120 mmHg (normal)	<input type="checkbox"/> unter 80 mmHg (normal)
<input type="checkbox"/> 120 - 129 mmHg	<input type="checkbox"/> 80 - 89 mmHg
<input type="checkbox"/> 130 - 139 mmHg	<input type="checkbox"/> 90 - 99 mmHg
<input type="checkbox"/> 140 - 149 mmHg	<input type="checkbox"/> 100 - 109 mmHg
<input type="checkbox"/> 150 - 159 mmHg	<input type="checkbox"/> 110 - 119 mmHg
<input type="checkbox"/> 160 - 170 mmHg	<input type="checkbox"/> 120 - 130 mmHg
<input type="checkbox"/> noch höher: _____	<input type="checkbox"/> noch höher: _____

Wie hoch ist Ihr Blutdruck jetzt unter der Therapie normalerweise?
(z.B. 135/85 mmHG)

Schwanken Ihre Blutdruckwerte stark?

- ☐ mein Blutdruck ist stabil (weniger als 20 mmHg Schwankung der Werte von Tag zu Tag)
- ☐ mein Blutdruck schwankt stärker als 20 mmHg
Geben Sie bitte exemplarisch den höchsten und niedrigsten Wert an: _____

Messen Sie Ihren Blutdruck selbst oder wird nur beim Arzt gemessen?

- ☐ ich messe meinen Blutdruck regelmäßig selbst
- ☐ ich messe meinen Blutdruck gelegentlich selbst
- ☐ mein Blutdruck wird nur beim Arzt gemessen

Wann wurde Ihr Blutdruck zuletzt gemessen?

- ☐ innerhalb der letzten 3 Tage
- ☐ innerhalb der letzten Woche
- ☐ innerhalb des letzten Monats
- ☐ zuletzt vor 3 Monaten
- ☐ weiß ich nicht mehr

Passen Sie Ihre Blutdruckmedikation selbst den gemessenen Werten an? (nehmen Sie zum Beispiel bei niedrigen Werten weniger oder bei hohem mehr)

- ☐ ja ich passe meine Medikation selbst an
- ☐ nein ich nehme die Tabletten immer gleich, es sei denn mein Arzt verändert die Dosierung

Hatten Sie einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt? Sind solche in der Familie (Verwandtschaft) bekannt? (Mehrfachauswahl möglich)

- ☐ Ich hatte einen Schlaganfall
- ☐ Ich hatte einen Herzinfarkt
- ☐ In meiner Familie ist bereits ein Schlaganfall aufgetreten
- ☐ In meiner Familie ist bereits ein Herzinfarkt aufgetreten
- ☐ bisher ist nichts aufgetreten

Welche Vorerkrankungen sind bei Ihnen, neben dem hohen Blutdruck, noch festgestellt worden? (Mehrfachauswahl möglich)

- ☐ Diabetes mellitus („Zucker“)
- ☐ Herzinsuffizienz
- ☐ koronare Herzkrankheit
- ☐ Niereninsuffizienz
- ☐ andere: _____

Wie viele Tabletten nehmen Sie täglich ein? (Vom Arzt verordnet)

Halten Sie diese Anzahl für erträglich?

- ☐ ja ☐ nein, zu viele

Würden Sie lieber eine Tablette einnehmen in der verschiedene Wirkstoffe fest kombiniert sind oder bevorzugen Sie eine individuell vom Arzt auf Sie angepasste Therapie? (hier speziell den Bluthochdruck betreffend)

- ☐ ich bevorzuge eine Tablette, auch wenn die Wirkstoffe fest kombiniert sind und nicht genau auf mich angepasst sind
- ☐ eine speziell auf meine Bedürfnisse abgestimmte Therapie halte ich für sinnvoller, auch wenn ich dadurch mehrere Tabletten einnehmen muss

Nehmen Sie ihre Medikamente regelmäßig ein, so wie mit dem Arzt vereinbart?

- ☐ ja, immer
- ☐ nein, manchmal nicht (Vergessen)
- ☐ nein, manche Tabletten lasse ich (mit Absicht) komplett weg

Falls Sie manche Medikamente anders einnehmen als mit Ihrem Arzt abgesprochen, gibt es einen Grund dafür?

Teil II

Im nun folgenden Teil möchte ich mehr über die Nebenwirkungen und Wechselwirkungen der Blutdruckmedikamente erfahren.

Ob sich überhaupt Nebenwirkungen zeigen ist von Person zu Person sehr unterschiedlich. Häufig treten sie gerne zu Beginn der Therapie auf und lassen mit der Zeit wieder nach.

Sollten Sie schon lange Medikamente gegen den Bluthochdruck einnehmen, erinnern Sie sich bitte auch an die erste Zeit zurück nachdem Sie mit der Behandlung begonnen haben. (Wochen bis wenige Monate nach Behandlungsbeginn)

Wenn Sie die beschriebenen Nebenwirkungen einem bestimmten Medikament zuschreiben können, tragen Sie es bitte in der Zusatzzeile unter dem betreffenden Organsystem ein.

Herz-Kreislauf:

<input type="checkbox"/> Angina pectoris („Brustenge“, Infarkt – ähnliche Schmerzen in der Brust)	<input type="checkbox"/> langsamer Herzschlag (<60/min)
<input type="checkbox"/> Rhythmusstörungen („Herzstolpern“)	<input type="checkbox"/> schneller Herzschlag (>100/min)
<input type="checkbox"/> Ohnmachtattacken (z.B. nach schnellem Aufstehen)	<input type="checkbox"/> Durchblutungsstörungen in Beinen oder Armen

*Können Sie die beschriebenen Nebenwirkungen einem spezifischen Medikament zuordnen?
Wenn ja tragen Sie den Namen bitte hier ein:*

Lunge und Atemwege :

<input type="checkbox"/> Atembeschwerden	<input type="checkbox"/> Atemnot
<input type="checkbox"/> trockener Husten	<input type="checkbox"/> Asthmaanfälle

*Können Sie die beschriebenen Nebenwirkungen einem spezifischen Medikament zuordnen?
Wenn ja tragen Sie den Namen bitte hier ein:*

Zentrales Nervensystem:

<input type="checkbox"/> Abgeschlagenheit / Müdigkeit	<input type="checkbox"/> Angstzustände
<input type="checkbox"/> Depressionen	<input type="checkbox"/> Panikattacken
<input type="checkbox"/> Kopfschmerz	<input type="checkbox"/> Schwindel

*Können Sie die beschriebenen Nebenwirkungen einem spezifischen Medikament zuordnen?
Wenn ja tragen Sie den Namen bitte hier ein:*

Haut:

<input type="checkbox"/> Schuppenflechte	<input type="checkbox"/> Nesselsucht
<input type="checkbox"/> Hautausschlag	<input type="checkbox"/> Flush (plötzliche schubweise Rötung des Gesichts)

*Können Sie die beschriebenen Nebenwirkungen einem spezifischen Medikament zuordnen?
Wenn ja tragen Sie den Namen bitte hier ein:*

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Wassereinlagerungen (Ödeme) | <input type="checkbox"/> Muskel-/Gelenkschmerzen |
| <input type="checkbox"/> Allergien | <input type="checkbox"/> Muskelkrämpfe |
| <input type="checkbox"/> Juckreiz | <input type="checkbox"/> Heiserkeit / Halsschmerzen |
| <input type="checkbox"/> Verschlechterung der Nierenfunktion | <input type="checkbox"/> Blutungsneigung |
| <input type="checkbox"/> Erektionsstörungen | <input type="checkbox"/> gehäufte Gichtanfälle |
| <input type="checkbox"/> gastrointestinale Beschwerden (Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen) | |
| <input type="checkbox"/> andere: _____ | |

*Können Sie die beschriebenen Nebenwirkungen einem spezifischen Medikament zuordnen?
Wenn ja tragen Sie den Namen bitte hier ein:*

Musste Ihr Hausarzt die Art oder Dosierung Ihrer Blutdruckmedikamente aufgrund von Nebenwirkungen verändern?

- ☐ ja, mehrfach

Welche Medikamente haben Sie damals bekommen?

- ☐ ja, einmal

Welche Medikamente haben Sie damals bekommen?

- ☐ nein, noch nie

Welches Medikament hat Ihnen, in dieser Hinsicht, Probleme bereitet?

Auf welches Medikament wurden Sie daraufhin umgestellt?

Haben Sie die Therapie selbst aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen / unterbrochen?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, welche Nebenwirkung ist aufgetreten?

Hier bleibt Ihnen Raum für weitere Anmerkungen:

Vielen Dank, dass Sie sich für die Beantwortung Zeit genommen haben!
Sie helfen mir dadurch sehr!

mit freundlichen Grüßen
Florian Niederbuchner

10.2 Ethikvotum



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Herrn
Prof. Dr. Jörg Schelling
Institut für Allgemeinmedizin
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

16.11.2016 Hb /sc

Projekt Nr: **712-16 UE** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Unbedenklichkeitserklärung

Projekt: Hochdrucktherapie heute in der Hausarztpraxis. Kombinationstherapie in Form einer Fix-Kombination oder stufenweise Monotherapie. Eine Analyse bezüglich Nebenwirkungen, Verträglichkeit, Compliance und Ordnungsverhalten
Antragsteller: Prof. Dr. Jörg Schelling, Florian P. Niederbuchner, Institut für Allgemeinmedizin, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München

Sehr geehrter Herr Prof. Schelling,
sehr geehrter Herr Niederbuchner,

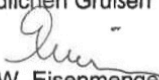
haben Sie besten Dank für Ihr Schreiben (Eingang 15.11.2016), mit dem Sie um eine Unbedenklichkeitserklärung für das o. g. Projekt bitten.

Sofern Sie Ihre Untersuchungen nur retrospektiv anhand von Daten aus den Patientenakten durchführen, die irreversibel anonymisiert sind, d. h. dass auch die Bearbeiter keinen Rückschluss auf die Daten der entsprechenden Personen erhalten, bestehen keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen dieses Projekt.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung Ihres Vorhabens die Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Für Ihre Untersuchungen wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

10.3 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Niederbuchner, Florian Peter

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Leitliniengerechte Bluthochdrucktherapie in der Hausarztpraxis mittels
Fix-Kombination oder Stufentherapie? Eine Analyse bezüglich Nebenwirkungen,
Verträglichkeit, Compliance und Verordnungsverhalten.**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Truchtlaching 16.12.2017

Ort, Datum

Florian Niederbuchner

1